

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Štembal**

**Usporedba kvalitete života pacijenata  
nakon zamjene aortalnog zaliska  
minimalno invazivnom tehnikom i  
klasičnim pristupom**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Hrvoja Gašparovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

**Korištene kratice:**

AR	Aortalna regurgitacija
ArS	Aritmetička sredina
AS	Aortalna stenoza
AV blok	Atrioventrikularni blok
AZ	Aortalni zalistak
BAP	Bikuspidna aortopatija
BAZ	Bikuspidni aortalni zalistak
BIS	Bolnički informacijski sustav
BMI	Indeks tjelesne mase, od eng. Body Mass Index
DPT	Desna prednja torakotomija
EF	Ejekcijska frakcija
EK	Ejekcijski klik
ES	Elektrostimulator
EuroSCORE 2	eng. <i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation 2</i>
FA	Fibrilacije atrija
GHS	Gornja hemisternotomija
KBC	Klinički bolnički centar
LK	Lijeva klijetka
LVIDd	Unutarnja dimenzija lijeve klijetke u diastoli, od eng. <i>Left ventricular internal dimension in diastole</i>
LVIDs	Unutarnja dimenzija lijeve klijetke u sistoli, od eng. <i>Left ventricular internal dimension in systole</i>
MCS	eng. <i>Mental Component Summary</i>
NYHA	New York Heart Association
PAU	Površina aortalnog ušća
PCS	eng. <i>Physical Component Summary</i>
PPM	eng. <i>Patient prosthesis mismatch</i>
PS	Puna sternotomija
SD	Standardna devijacija
SF	Srčana frekvencija
SIK	Stroj za izvantjelesni krvotok
SSG	Srednji sistolički gradijent
TnT	Troponin T
UV	Udarni volumen
VS	Valsalvin sinus

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Anatomska građa i funkcija aortalnog zaliska.....	1
1.2. Osnovni fiziološki pojmovi.....	1
1.3. Bikuspidni aortalni zalistak.....	3
1.4. Aortalna stenoza.....	3
1.5. Aortalna regurgitacija.....	9
1.6. Kirurško liječenje bolesti aortalnog zaliska.....	12
1.7. Operativna tehnika.....	18
2. Hipoteza.....	19
3. Ciljevi rada.....	19
4. Ispitanici i metode.....	20
5. Rezultati.....	23
6. Rasprava.....	28
7. Zaključak.....	33

## Sažetak

Naslov: Usporedba kvalitete života pacijenata nakon zamjene aortalnog zaliska minimalno invazivnom tehnikom i klasičnim pristupom

Autor: Filip Štembal

Cilj ove studije bio je usporediti kvalitetu života pacijenata nakon izolirane zamjene aortnog zaliska punom sternotomijom i minimalno invazivnom tehnikom, konkretno, pristupom kroz gornju hemisternotomiju. Hipoteza je bila da pacijenti operirani pristupom kroz gornju hemisternotomiju imaju veću kvalitetu života nakon operativnog zahvata od onih operiranih punom sternotomijom. Promatrana populacija uključivala je pacijente operirane punom sternotomijom u razdoblju između siječnja 2013. i ožujka 2015. te pacijente operirane pristupom kroz gornju hemisternotomiju u razdoblju između listopada 2011. i svibnja 2015 na Klinici za kardijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Pacijenti su telefonski intervjuirani, s ciljem dobivanja podataka o kvaliteti života. Statističkom analizom podataka, utvrđena je statistički značajno viša srednja dob pacijenata operiranih pristupom kroz punu sternotomiju. Srednje vrijeme praćenja pacijenata iz te skupine bilo je statistički značajno kraće nego kod skupine operirane pristupom kroz gornju hemisternotomiju. U skupini pacijenata operiranih pristupom kroz gornju hemisternotomiju, zamijećen je statistički značajno veći broj pušača, dijabetičara te osoba s bikuspidnim aortalnim zaliskom. Srednje intraoperativno vrijeme srčane ishemije i srednji vremenski period korištenja stroja za izvantjelesni krvotok bili su značajno dulji u skupini pacijenata operiranih pristupom kroz gornju hemisternotomiju, dok su srednje vrijednosti postoperativnog troponina T u krvi pacijenata iz navedene skupine bile značajno niže u odnosu na pacijente operirane konvencionalnim pristupom. U skupini pacijenata operiranoj pristupom kroz gornju hemisternotomiju utvrđen je statistički značajno veći broj pacijenata s iznadprosječnom razinom fizičkog funkcioniranja, odnosno boljom kvalitetom života u spomenutoj domeni. Usporedbom grupnih rezultata, također je utvrđena granično statistički značajno bolja kvaliteta života u domeni fizičkog funkcioniranja u skupini pacijenata operiranih minimalno invazivnom tehnikom.

Ključne riječi: minimalno invazivna kardijalna kirurgija, kirurška zamjena aortalnog zaliska, kvaliteta života

## **Summary**

Title: Quality of life comparison between patients after minimally invasive and conventional aortic valve replacement

Author: Filip Štembal

The purpose of this study was to compare the quality of life between patients who underwent isolated aortic valve replacement through a full sternotomy and an upper mini-sternotomy. Our hypothesis was that patients who underwent minimally invasive aortic valve replacement had a better postoperative quality of life compared with those who underwent the same procedure through a full sternotomy approach. We included patients operated via the full sternotomy approach between January 2013 and March 2015, and patients operated through an upper hemisternotomy between October 2011 and May 2015 at the Cardiac surgery department, University Hospital Centre Zagreb. Phone call interview was conducted in order to obtain the data on their quality of life. The statistical data analyses revealed that patients in the full sternotomy group were significantly older than the patients from the upper hemisternotomy group. In the upper hemisternotomy group there were statistically significantly more patients who were active smokers as well as those diagnosed with diabetes and those with bicuspid aortic valves. Mean intraoperative cross-clamp time and mean cardiopulmonary bypass time were higher in the upper hemisternotomy group while mean postoperative levels of troponin T remained significantly lower when compared with the full sternotomy group. There were significantly more patients in the upper hemisternotomy group with above average level of physical functioning and therefore better quality of life when compared with patients in the full sternotomy group. Group result comparison also revealed better quality of life in the domain of physical functioning for patients from the upper hemisternotomy group, and the difference between the 2 groups had met the criteria of borderline statistical significance.

Key words: minimally invasive cardiac surgery, surgical aortic valve replacement, quality of life

## **1. Uvod**

U uvodnom dijelu ovog rada bit će prikazane osnove anatomije, funkcije aortalnog zaliska (AZ) i osnove fiziologije kardiovaskularnog sustava. Također, ukratko će biti objašnjene najčešće kongenitalne i stečene greške AZ te njihove patofiziološke posljedice. Na posljetku, bit će navedene indikacije za kirurško liječenje grešaka AZ-a i mogućnosti operativnih pristupa kirurškom liječenju istih.

### **1.1. Anatomska građa i funkcija aortalnog zaliska**

Normalna građa i funkcija AZ od velike je važnosti za normalan rad srca. AZ smješten je na granici izlaznog dijela lijeve klijetke (LK) i početnog dijela aorte, odnosno korijena aorte. Centralnim položajem AZ određen je odnos s ostalim srčanim strukturama, odnosno fibrozim prstenom mitralnog zaliska, desnim atrijskim, desnom klijetkom te interventrikularnim septumom. U velikoj većini slučajeva, građen je od 3 polumjesečasta listića konveksiteta prema uzlaznom dijelu aorte. Uz svaki listić, nalazi se blago proširenje lumena aorte nazvano Valsalvin sinus (VS).

U VS-ima smještena su polazišta koronarnih arterija te su 2 listića, koja se nalaze neposredno ispod izlazišta navedenih arterija, nazvana lijevim, odnosno desnim koronarnim listićima, a treći je listić nazvan nekoronarnim listićem. Komisure su definirane kao mjesta dodira između svakog listića međusobno. (1) Ispravna funkcija listića AZ bitna je za adekvatnu perfuziju koronarnih arterija, o čemu će detaljnije biti govora kasnije.

Mehanizam otvaranja i zatvaranja AZ pasivan je i javlja se kao posljedica gradijenta tlaka između LK i aorte. Važna struktura za mehanizam otvaranja i zatvaranja AZ je i korijen aorte. Histološke karakteristike aortalnih listića i korijena aorte određuju svojstva kojima je omogućeno elegantnije otvaranje listića u sistoli, uz minimalno tlačno opterećenje LK te potpuno zatvaranje listića u diastoli, uz minimalni regurgitantni protok krvi, odnosno minimalno volumno opterećenje LK. (1)

### **1.2. Osnovni fiziološki pojmovi**

Srčani minutni volumen predstavlja umnožak udarnog volumena (UV) i srčane frekvencije (SF). UV, definiran kao volumen krvi kojeg srčana klijetka izbaci u jednoj sistoli, određen je predopterećenjem, naknadnim opterećenjem te kontraktilnošću srčanog mišića. Predopterećenje je definirano kao duljina srčane mišićne stanice u zadnjoj fazi diastole - teledijastoli. Teledijastolički volumen krvi te teledijastolički tlak u LK, parametri su kojima procjenjujemo predopterećenje.

Naknadno opterećenje predstavlja otpor suprotstavljen klijetki prilikom svake sistole, a definirano je LaPlace-ovom jednadžbom kao napetost na stijenku klijetke za vrijeme sistoličke faze srčanog ciklusa. Držeći se navedene formule, napetost na stijenku klijetke je proporcionalna umnošku tlaka u klijetki i promjera klijetke, te obrnuto proporcionalno debljini stijenke pomnoženoj s brojem dva. Kontraktilnost srca definirana je kao sila generirana sistoličkom kontrakcijom srčanog mišića u uvjetima konstantnog predopterećenja i naknadnog opterećenja. (2)

Potreba miokarda za kisikom određena je napetošću na stijenku klijetke, SF-om i kontraktilnošću srca. (3) Doprema kisika i metaboličkih tvari srčanim mišićnim stanicama osigurana je normalnim protokom krvi kroz koronarne arterije. Epikardijalne krvne žile najvećeg su promjera te predstavljaju provodne krvne žile. Granaju se u arteriole koje ulaze u masu miokarda te predstavljaju mjesto najvećeg otpora u koronarnom protoku krvi. Konačno, grananjem arteriola, nastaju kapilare. Gustoća kapilarne mreže je otprilike jedna kapilara za svaku srčanu mišićnu stanicu, što je odraz iznimnih metaboličkih zahtjeva srca. Razmak između kapilara najmanji je u subendokardijalnom, a najveći u subepikardijalnom sloju miokarda. (4)

Koronarni protoci razlikuju se u lijevoj i desnoj koronarnoj arteriji. Opskrbno područje lijeve koronarne arterije najveći dio krvi dobiva za vrijeme dijastole, dok je opskrbno područje desne koronarne arterije opskrbljeno i u sistoli i u dijastoli. (4) Koronarni protok krvi raste s porastom tlaka perfuzije i smanjuje se povećanjem otpora u koronarnoj arteriji. Tlak perfuzije koronarne arterije jednak je dijastoličkom tlaku u aorti. (3)

Otpor u koronarnim arterijama određen je trima glavnim odrednicama. Prva odrednica je otpor u epikardijalnim arterijama, koji je u odsustvu stenoze zanemariv. Sljedeću odrednicu predstavlja otpor u arteriolama. Ova odrednica ovisit će o metaboličkim zahtjevima miokarda te o tlaku kojim krv djeluje na stijenku arterije. Posljednju komponentu otpora čini otpor kojeg izaziva ekstravaskularna kompresija, podloga koje je različita za vrijeme sistole i dijastole.

Sistoličkom kontrakcijom miokard vrši kompresiju na vaskularne strukture u subendokardijalnom sloju tlakom jednakim onom u šupljini LK zbog čega dolazi do pada perfuzijskog gradijenta subendokardijalnog sloja te je on u sistoli hipoperfundiran. Tlak sistoličke kompresije manji je u subepikardijalnim slojevima miokarda te je sistolička perfuzija u tom sloju miokarda očuvana.

Povišenje dijastoličkog tlaka u LK, također pridonosi smanjenoj perfuziji subendokardijalnog sloja miokarda. Navedeno povišenje postaje značajno kada teledijastolički tlak u LK dosegne



vrijednost od otprilike 30 mmHg. (4,5) Slijedom navedenog, subendokardijalni sloj miokarda pod povećanim je rizikom od ishemijske ozljede. (4)

### **1.3. Bikuspidni aortalni zalistak**

Od kongenitalnih malformacija najčešći je oblik bikuspidni AZ (BAZ). Prevalencija BAZ u populaciji je 1-2%, a 70-80% tih slučajeva čine osobe muškog spola. (6)

BAZ sa superponiranom kalcifikacijom najčešći je oblik kongenitalne aortne stenoze (AS) (1,6) Signifikantnu stenozu nalazimo ranije nego u slučaju trikuspidnog AZ, najčešće u petom, odnosno šestom desetljeću života te ranije kod muškaraca. (1) Najčešće su spojeni desni i lijevi koronarni listić te je takav oblik nazvan tipičnim oblikom. Atipični oblik predstavlja spoj desnog i nekoronarnog listića, dok najrjeđe nalazimo spoj lijevog i nekoronarnog listića. Otprilike 50% osoba koje imaju BAZ ima dilataciju aorte u području od njenog korijena do luka – stanje koje nazivamo bikuspidnom aortopatijom (BAP).(7) Svi dijelovi uzlazne aorte šireg su lumena kod osoba s BAZ-om u usporedbi s osobama koje imaju normalan zalistak, a taj fenomen moguće je primijetiti već u djetinjstvu. Genetički elementi te element poremećene hemodinamike, kao posljedice bikuspidizacije AZ, leže u podlozi razvoja BAP-je. Posljedica opisanog poremećaja hemodinamike je povećanje napetosti na stijenku uzlazne aorte te su zbog toga glavne komplikacije BAP razvoj aneurizme uzlaznog dijela torakalne aorte i disekcija aorte. (7)

### **1.4. Aortalna stenoz**

AS najčešća je valvularna bolest srca u razvijenim zemljama u odrasloj populaciji. (1) Patofiziološka podloga leži u nepotpunom otvaranju listića aortalnog ušća (1), što predstavlja fiksno tlačno opterećenje LK. (6) Opstrukcija protoka krvi iz LK može biti supralvalvularna, valvularna i subvalvularna. Poseban oblik opstrukcije predstavlja subvalvularna dinamička opstrukcija kod hipertrofijske kardiomiopatije. (6)

Etiološki, AS dijelimo na kalcificirajuću bolest AZ, kongenitalni BAZ sa superponiranom kalcifikacijom i reumatsku bolest AZ. (1, 2) Najčešći oblik je kalcificirajuću bolest AZ. (6) Javlja se otprilike u 25% odrasle populacije starije od 65 godina, dok se hemodinamski značajne AS javljaju otprilike u 2-5% populacije navedene dobne skupine. (8) Može se javiti kod trikuspidne, ali i kod bikuspidne valvule. (6)

Početni stadij ovog oblika bolesti naziva se aortalna skleroza, definirana kao blago zadebljanje listića AZ, uz očuvanu funkciju zaliska, odnosno, bez hemodinamskog značaja. (2, 5) Kalcifikacija listića, u početnom stadiju bolesti javlja se na bazi listića i to na linijama fleksije.

(6) Upalni i proliferativni procesi u podlozi su daljnje progresije, odnosno kalcifikacije listića AZ. (6) Kalcifikati mogu zahvatiti i fibrozni prsten AZ, VS te stijenku uzlazne aorte. (1)

Količina kalcija u AZ pokazala se prediktorom povećanog rizika od kardijalnog aresta i smrti zbog kardiovaskularnog incidenta. (9) Progresijom bolesti do stadija teške simptomatske AS, otprilike 50% pacijenata boluje od signifikantne koronarne bolesti srca. (8)

#### **1.4.1. Patofiziologija aortne stenozе**

Stenoza AZ uzrok je tlačnom opterećenju LK, odnosno povećanju naknadnog opterećenja. Samim time, LK svakom sistoličkom kontrakcijom mora savladati veći otpor, odnosno generirati veći tlak. Napetost na stijenku LK raste, a kompenzatorni mehanizam čini hipertrofija miokarda.

Opisane su spolne razlike u odgovoru LK na tlačno opterećenje, u podlozi kojeg je AS. Osobe muškog spola sklonije su ekscentričnoj hipertrofiji, smanjenom stupnju normalizacije napetosti na stijenku klijetke, smanjenoj sistoličkoj funkciji te povećanju promjera šupljine klijetke. Osobe ženskog spola sklonije su normalnoj funkciji klijetke, koncentričnoj hipertrofiji, višem stupnju normalizacije napetosti na stijenku klijetke, dijastoličkoj disfunkciji te manjem promjeru šupljine klijetke. (6)

Raste i volumen krvi koji ostaje u LK na kraju sistole. Naime, zbog povećanog naknadnog opterećenja, svaka stanica srčanog mišića kontrakcijom se skraćuje manje nego što bi se skratila kada opterećenja ne bi bilo. Rezultat toga je povećan volumen krvi u LK na kraju sistole.

Normalnim venskim priljevom u dijastoli, na već povećan telesistolički volumen, postiže se povećanje predopterećenja te je zahvaljujući Frank-Starlingovom zakonu, udarni volumen očuvan. (2) Također, smanjuje se brzina kontrakcije mišićnih srčanih stanica, produljuje trajanje sistole, skraćuje period dijastole, odnosno smanjuje vrijeme perfuzije koronarnih arterija. (1)

Kod pacijenata s AS, povećana napetost na stijenku klijetke uzrokuje pad ejekcijske frakcije (EF). Pad EF može biti posljedica neadekvatnog odgovora kompenzacijskog mehanizma klijetke na tlačno opterećenje u smislu neadekvatne hipertrofije ili posljedica smanjene kontraktilnosti miokarda. (6)

Dijastolička disfunkcija klijetke može biti posljedica poremećaja dijastoličke relaksacije miokarda, koja se odvija na početku dijastole te predstavlja aktivni dio dijastoličke faze srčanog ciklusa, ili posljedica promjene pasivnih svojstava klijetke u smislu smanjenja popustljivosti

odnosno, posljedica kombinacije gore navedenih poremećaja. Posljedica dijastoličke disfunkcije su povišeni tlakovi punjenja klijetke. (2)

Atrijski doprinos od velike je važnosti za punjenje LK u uvjetima dijastoličke disfunkcije klijetke. Kontrakcija atrijske osigurava podizanje teledijastoličkog tlaka potrebnog za održavanje sistoličke funkcije. Istovremeno ima protektivnu ulogu za plućnu vaskulaturu jer onemogućuje prijenos visokog tlaka na plućne krvne žile. Gubitak atrijskog doprinosa ili usklađenosti kontrakcije između pretklijetke i klijetke, može dovesti do naglog kliničkog pogoršanja pacijentova stanja. (6) Progresijom bolesti dolazi do dilatacije LK, porasta tlakova u srčanim šuplinama, porasta tlaka u plućnoj vaskulaturi odnosno razvoja lijevostranog srčanog zatajivanja. (1)

#### **1.4.2. Klinička slika aortne stenoze**

Najčešće, kliničku sliku pacijenata s AS čine angina pektoris, sinkopa i u kasnijim fazama bolesti, znakovi srčanog zatajivanja. (1) Svi navedeni simptomi, javljaju se u uznapredovalim stadijima bolesti, dok je najčešći rani simptom dispneja u naporu što se često pripisuje normalnom starenju i općem padu fizičke kondicije. (8)

U otprilike 60% pacijenata s teškom AS, angina pektoris je sastavni dio kliničke slike, od kojih 50% ima signifikantnu stenozu koronarnih arterija. U ostalih 50% slučajeva angina pektoris nastupa zbog kompenzatorne hipertrofije miokarda. Naime, hipertrofija miokarda uvjetuje povećanje metaboličkih potreba samog miokarda, kao i viši stupanj ekstravaskularne sistoličke kompresije. Inherentna sklonost subendokardijalnog sloja miokarda ishemiji također pridonosi nastupu simptoma angine pektoris. U slučaju postojanja signifikantne stenoze koronarnih arterija, učinak stenoze aditivan je gore spomenutim posljedicama hipertrofije miokarda. (2, 9)

Sinkopa može nastupiti u mirovanju ili u naporu. Mehanizam nastanka sinkope nije sasvim jasan. Neadekvatnom kompenzatornom reakcijom kardiovaskularnog sustava, prilikom fizičkog opterećenja, dolazi do pada perfuzijskog tlaka mozga, te posljedično nastupa sinkope u naporu. Neadekvatan porast UV pri fizičkom naporu onemogućen je fiksno suženim ušćem AZ. Kao mogući mehanizam, još se spominje poremećaj u funkcioniranju baroreceptora te vazodilatacija perifernih krvnih žila kao odgovor na porast sistoličkog tlaka u LK. (1) Ukoliko se javi u mirovanju, u podlozi može biti fibrilacija atrijske (FA) ili novonastali atrioventrikularni blok (AV blok) provođenja. (6)

Rijetko, u sklopu kliničke slike AS, nalazimo i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta u podlozi kojeg su angiodisplazije koje najčešće nalazimo u uzlaznom kolonu, tankom crijevu ili želucu.

Razvoj infektivnog endokarditisa češći je kod mlađih osoba s AS nego kod starijih s visokim stupnjem kalcifikacije AZ. (1)

Auskultatorno, kod AS nalazimo, sistolički ejekcijski šum, tipa *crescendo-decrescendo*, najglasniji nad aortalnim poljem u drugom međurebrenom prostoru uz desni rub sternuma, s propagacijom u karotide. Gallavardin fenomen opisan je kod pacijenata koji boluju od kalcificirajuće AS. Naime, kod navedenog fenomena, visokofrekventne komponente sistoličkog ejekcijskog šuma mogu biti čujne i nad mitralnim auskultacijskim poljem, iako je točka nad kojom je šum najglasniji i dalje aortalno polje. Glasnoća samog šuma niske je osjetljivosti za procjenu težine AS. (1, 2)

Normalna pocijepanost drugog srčanog tona, definirana je vremenskim razdvajanjem aortalne komponente, koja nastupa ranije, i pulmonalne komponente drugog srčanog tona u inspiriju, te njihovog preklapanja u ekspiriju. (10) Za auskultacijski nalaz normalne pocijepanosti drugog srčanog tona mora postojati dovoljna pokretljivost listića AZ te je takav auskultatorni nalaz pouzdan pri isključivanju postojanja teške AS. (6) Produljeno trajanje sistole kod teške AS, može biti uzrokom promjenama karakteristika drugog srčanog tona. Spomenute promjene mogu uključivati paradoksnu pocijepanost drugog tona, utišanu ili potpuno odsutnu aortalnu komponentu drugog tona(1,10,11)

Glasnoća prvog tona određena je položajem listića mitralnog i trikuspidnog zaliska, pokretljivošću listića i brzinom promjene tlaka u LK tijekom sistole. (10) Porastom teledijastoličkog tlaka u LK, listići mitralnog zaliska sve više se primiču jedan drugom te im je nastupom kontrakcije amplituda gibanja smanjena. Posljedica toga je utišan prvi ton, koji može sačinjavati auskultacijski nalaz srca u sklopu AS. (6,10)

Od dodatnih srčanih tonova, moguće je čuti aortalni ejekcijski klik (EK), četvrti srčani ton i treći srčani ton, ukoliko dođe do dekompenzacije LK. Aortalni EK moguće je čuti kod bolesnika s AS ili dilatacijom uzlazne aorte. U slučaju AS, EK nastaje naglim zaustavljanjem AZ u točki maksimalne amplitude njegovog sistoličkog gibanja, neposredno prije sistoličkog izbacivanja krvi iz LK. Aortalni EK nalazimo češće u sklopu auskultatornog nalaza kod mlađih osoba zbog mobilnijih listića. (2, 11)

Četvrti srčani ton čujan je u kasnoj dijastoli te nastaje kontrakcijom atrija u uvjetima povišenog tlaka u šupljini klijetke i smanjene popustljivosti klijetke. (10) Treći srčani ton čujan je na početku dijastole, u fazi brzog punjenja klijetke, pri kongestivnom srčanom zatajivanju te je znak volumnog opterećenja klijetke. (10) Palpacijom pulsa pacijenata s teškom AS nalazimo *pulsus parvus et tardus* kojeg opisujemo kao spororastući puls niske amplitude. Pridružene

valvularne greške te arterijska hipertenzija i stanje periferne vaskulature utječu na palpacijski nalaz pa je tako *pulsus parvus et tardus* specifičan, ali ne i osjetljiv za tešku AS. (6)

### 1.4.3. Dijagnostičke metode kod aortalne stenoze

Ehokardiografija je dijagnostička metoda koja se koristi za procjenu morfoloških karakteristika valvularne greške na temelju kojih se temelji procjena etiologije, procjenu hemodinamskih parametara, procjenu sistoličke, odnosno, diastoličke funkcije srca te procjenu rizičnih čimbenika za svakog pojedinog pacijenta. Predoperativno se najčešće koristi transtorakalna ehokardiografija, dok je za intraoperativnu procjenu, najčešće korištena transezofagealna ehokardiografija. Postoperativni pregled bitan je za procjenu funkcije ugrađene proteze, odnosno rezidualne opstrukcije koju nije moguće u potpunosti predvidjeti predoperativno. (12)

Osnovni parametri procjene težine AS su brzina mlaza krvi kroz ušće, srednji sistolički gradijent (SSG) preko AZ te efektivna površina aortalnog ušća (PAU). (6) Normalnom PAU kod odrasle osobe, smatra se vrijednost od 2,6 - 3,5 cm<sup>2</sup>. (1) Vrijednosti PAU iznad 1,5 cm<sup>2</sup>, SSG tlaka ispod 25 mmHg te brzina mlaza krvi ispod 3,0 m/s, definiraju blagu AS. Srednje teška AS definirana je vrijednostima PAU 1,0 - 1,5 cm<sup>2</sup>, SSG-om tlaka 25-40 mmHg te brzinom mlaza krvi između 3,0 i 4,0 m/s. Konačno, kod teške AS, navedeni parametri dosežu vrijednosti PAU <1,0 cm<sup>2</sup>, SSG >40 mmHg i brzine mlaza >4,0 m/s. (1)

Znakovi hipertrofije LK najčešće su elektrokardiografske promjene prisutne kod pacijenata te ih nalazimo u 85% slučajeva teške AS. Hemodinamskom progresijom bolesti raste i tlak u lijevom atriju, a prošireni P val nalazimo u preko 80% slučajeva izolirane teške AS, dok je FA prisutna u 10 - 15% slučajeva. Porast tlaka u LK može dovesti do ishemijske ozljede miokarda septuma. Također, opsežna kalcifikacija AZ, može zahvatiti i provodnu muskulaturu. Posljedica navedenog mogu biti smetnje provođenja koje nalazimo u otprilike 5% slučajeva kalcificirajuće bolesti AZ. (1, 2)

Kateterizacija srca često se izvodi u sklopu predoperativne pripreme pacijenta za zamjenu AZ. Korisna je za utvrđivanje postojanja koronarne bolesti srca, mjerenje hemodinamskih parametara te procjenu funkcije ostalih srčanih zalistaka. Od ostalih oblika predoperativne dijagnostike, moguće je napraviti CT i magnetsku rezonancu. CT dijagnostika je korisna u procjeni PAU, određivanju stupnja kalcifikacije i procjeni širine uzlazne aorte, osobito kod pacijenata s BAZ-om u slučaju da nije moguće adekvatno prikazati uzlaznu aortu ultrazvukom. Magnetska rezonanca koristi se za procjenu morfologije zahvaćenog zaliska i funkcije miokarda. (1, 2, 5)

#### 1.4.4. Prirodni tijek bolesti

Skleroza AZ, iako je auskultacijom moguće utvrditi šum, klinički je asimptomatska, početna faza AS. Pacijenti s utvrđenom aortnom sklerozom imaju 50% veći rizik za smrt kao posljedicu kardiovaskularnog incidenta i infarkt miokarda. (14, 15) Zbog činjenice da je nastanak simptoma bitan parametar za određivanje modaliteta liječenja, potrebno je anamnestički te eventualno dodatnim testovima razjasniti, ima li pacijent simptome bolesti ili nema, a točne vrijednosti hemodinamskih parametara pri kojima dolazi do razvoja simptoma, odnosno težina stenoze, različite su za svakog pacijenta. (8)

Lancellotti i sur. (15) pokazali su da su, kod asimptomatskih pacijenata sa srednje teškom, odnosno, teškom AS, vršna brzina struje krvi kroz stenotično ušće  $\geq 4,4$  m/s, uzdužna deformacija miokarda LK (*eng. LV longitudinal myocardial deformation*)  $\leq 15,9\%$ , valvularno-arterijalna impedanca  $\geq 4,5$  mmHg/ml/m<sup>2</sup> te indeksirana vrijednost veličine lijeve pretkljetke  $\geq 12,2$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, neovisni parametri koji ukazuju na povećani rizik razvoja angine pectoris, dispneje, sinkope, simptoma zatajivanja srca ili smrtnog ishoda posljedično kardiovaskularnom incidentu.

U prilog brzini mlaza struje krvi kroz stenotično ušće, kao parametru koji upućuje na skoriju progresiju bolesti, govori i studija Pellikka P. i sur. (16) U navedenoj studiji, samo je 33% asimptomatičnih pacijenata, s izmjerenom brzinom mlaza krvi  $\geq 4$  m/s, na početku studije, tijekom petogodišnjeg praćenja, ostalo asimptomatično. Vjerojatnost smrtnog ishoda kao posljedice kardiovaskularnog incidenta ili kirurške zamjene AZ tijekom 5 godina praćenja, iznosila je 75%. Također, brzina krvi kroz stenotično ušće, pokazala se prediktorom ukupnog mortaliteta u petogodišnjem periodu.

#### 1.4.5. Mogućnosti farmakološkog liječenja

Ne postoji farmakološka terapija koja bi zaustavila progresiju AS. (6) Arterijska hipertenzija, ukoliko postoji uz AS, predstavlja dodatno tlačno opterećenje LK te zahtijeva liječenje. (8)

Lijekove iz skupine beta blokatora i vazodilatatora trebalo bi izbjegavati kod pacijenata s AS zbog opasnosti od pada UV, hipotenzije, sinkope i povećanog rizika od ishemije miokarda. (1) Postoje studije koje govore u prilog upotrebi antihipertenzivnih lijekova iz skupine inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava zbog smanjenog rizika kardiovaskularnih incidenata, produljenog preživljenja i bolje tolerancije napora kod pacijenata s AS. (18, 19)

## **1.5. Aortalna regurgitacija**

Aortalna regurgitacija (AR) je bolest aortalnog valvularnog aparata pri kojoj dolazi do povratnog toka krvi iz aorte u LK za vrijeme dijasoličke faze srčanog ciklusa. (1) U podlozi AR može biti patološki proces koji zahvaća listiće AZ i/ili korijen aorte. (1,6) U otprilike 75% slučajeva kalcificirajuće AS, postoji varijabilno opsežan, regurgitantan tok krvi kroz AZ. (6) Najčešći uzroci AR na nivou listića su BAZ, infektivni endokarditis, reumatska vrućica i degenerativne promjene listića u smislu kalcificirajućih i miksomatoznih promjena. (1)

Dilatacija korijena aorte može biti degenerativna, posljedica cistične nekroze medije aorte, u sklopu BAP(7), posljedica sifilitičnog aortitisa, disekcije, traumatske ozljede, sistemne hipertenzije, sistemnih arteritisa te brojnih reumatoloških bolesti. (1,6,7)

### **1.5.1. Patofiziologija aortalne regurgitacije**

Patofiziološke posljedice AR prvenstveno ovise o tome radi li se o akutnoj ili kroničnoj AR. Težina AR određena je promjerom ušća na AZ kroz koje se ostvaruje regurgitantni protok, razlikom dijasoličkih tlakova u aorti i LK i trajanju dijasole. (11)

U slučaju novonastale AR, regurgitantni volumen krvi uzrok je porasta volumena krvi u LK na kraju dijasole. Mogućnost akutnog povećanja promjera šupljine LK je ograničena, a posljedica toga je nagli porast teledijasoličkog tlaka u LK kojeg prati porast tlaka u lijevoj pretklijetki i venskom dijelu plućne cirkulacije. Akutna AR može na opisani način dovesti do razvoja plućnog edema.

Kompenzatorna reakcija, s ciljem održavanja UV, uključuje porast kontraktilnosti i razvoj tahikardije. (1,12) Kronični oblik AR omogućava dovoljno vremena za uključivanje kompenzatornih mehanizama srca i adekvatan odgovor na novonastale hemodinamske zahtjeve. Početni regurgitantni volumen uzrokuje porast volumena LK na kraju dijasole te ovisno o popustljivosti miokarda, odgovarajući porast teledijasoličkog tlaka stvarajući tako uvjete povećanog predopterećenja, ali i u određenoj mjeri naknadnog opterećenja LK. Navedene promjene dovode, prema La'Place-ovom zakonu, do povećanja napetosti na stijenklijetke u sistoli, a kompenzatorna reakcija sastoji se u ekscentričnoj hipertrofiji miokarda čime se vrijednost napetosti na stijenklijetke na kraju dijasole smanjuje. (6)

UV ovisan je o naknadnom opterećenju i frekvenciji srca. Naime, porastom frekvencije smanjuje se regurgitantni volumen krvi i povećava stvarni UV LK-e definiran kao ukupni UV umanjen za povratni volumen krvi. Periferna vazodilatacija također dovodi do porasta UV. (1)

Mogućnost normalizacije napetosti na stijenku klijetke u dijastoli ekscentričnom hipertrofijom, ograničena je (6) te s vremenom dolazi do razvoja fibroze miokarda. (1) Progresijom AR dolazi do daljnjeg porasta dijastoličkog tlaka u LK te, zbog nemogućnosti daljnje hipertrofije (6), smanjenog preživljenja kardiomiocita i razvoja fibroze miokarda (1), dolazi do razvoja sistoličke i dijastoličke disfunkcije LK.(6) Porast napetosti na stijenku, ekscentrične hipertrofije, pad dijastoličkog tlaka u aorti, porast teledijastoličkog tlaka u LK te eventualni razvoj tahikardije, povećavaju susceptibilnost miokarda osobe s AR za razvoj ishemijske ozljede. (6)

### **1.5.2. Klinička slika aortalne regurgitacije**

Klinička slika pacijenta s AR ovisit će o tome radi li se o akutnom nastupu AR ili o kroničnom tijeku bolesti. Kliničku sliku akutne teške AR čine znaci kardiovaskularnog kolapsa i simptomi angine pectoris. (1) Simptomi kronične AR razvijaju se sporije i postupno, a obuhvaćaju simptome angine pectoris, koja se posebice može javljati noću zbog pada srčane frekvencije, zatim palpitacije te simptome srčanog zatajivanja kao što su dispneja u naporu, ortopneja i paroksizmalna noćna dispneja. (1, 2)

Za auskultacijski nalaz kronične AR, tipičan je dijastolički *decrecendo* šum. Mjesto najjače čujnosti ovisi o etiološkoj podlozi bolesti. Ukoliko je AR posljedica promjene na listićima zaliska, šum će biti najglasniji nad Erbovom točkom, dok će, u slučaju dilatacije korijena aorte, najglasniji biti nad aortnim poljem. (6) Zbog porasta teledijastoličkog tlaka, smanjit će se međusobna udaljenost listića mitralnog zaliska na kraju dijastole, stoga će prvi srčani ton biti utišan. (1)

Karakter aortalne komponente drugog srčanog tona također ovisi o etiologiji aortne regurgitacije. U slučaju dilatacije aortalnog korijena, navedena komponenta može biti normalnog karaktera ili naglašena, dok će u slučaju zahvaćenosti listića AZ biti utišana. (6) Pulmonalna komponenta drugog srčanog tona može biti uklopljena u dijastolički šum te time slabije čujna. (1, 2) Zbog povećanog UV, u sklopu auskultacijskog nalaza moguće je čuti i sistolički šum s propagacijom u karotide. (6)

Jedna od posljedica regurgitacije krvi u LK je povećana razlika sistoličkog i dijastoličkog tlaka u aorti, odnosno povišen tlak pulsa. Neki od fizikalnih znakova koji upućuju na povišen tlak pulsa Corriganov puls, De Musset-ov znak i Quincke-ove pulzacije. (1)



### 1.5.3. Dijagnostičke metode aortalne regurgitacije

Ehokardiografija je dijagnostička metoda izbora za utvrđivanje greške AZ, procjenu morfologije AZ, dimenzija aortalnog korijena i uzlazne aorte, dimenzije srčanih komora te parametara sistoličke i dijastoličke funkcije LK. (1, 2)

Doppler ehokardiografija je metoda koja se koristi za kvalitativnu i kvantitativnu procjenu težine AR. Za kvalitativnu procjenu koriste se mjerenje širine povratnog mlaza krvi i širina najužeg dijela povratnog mlaza gdje je brzina najviša kojeg nazivamo *vena contracta*. (1) Za kvantitativnu procjenu težine AR mjere se parametri regurgitantnog volumena, postotak regurgitacije i površina regurgitantnog ušća. (1)

Prema navedenim parametrima, AR dijeli se na blagu AR definiranu širinom povratnog mlaza krvi  $< 25\%$  širine izlaznog dijela LK, širinom *vena-e contracta-e*  $< 0,3$  cm, regurgitantnim volumenom manjim od 30 mL, postotkom regurgitacije  $< 30\%$  i površinom regurgitantnog ušća  $< 0,10$  cm<sup>2</sup>.

Srednje teška AR definirana je širinom povratnog mlaza krvi između 25% i 65% širine izlaznog trakta LK, širinom *vena-e contracta-e* 0,3-0,6 cm, regurgitantnim volumenom 30-59 mL, postotkom regurgitacije 30-49% i površinom regurgitantnog ušća 0,1-0,29 cm<sup>2</sup>.

Konačno, teška AR definirana je širinom povratnog mlaza krvi većom od 65% širine izlaznog trakta LK, širinom *vena-e contracta-e* većom od 0,6 cm, regurgitantnim volumenom većim ili jednakim 60 mL, postotkom regurgitacije većim ili jednakim 50% te površinom regurgitantnog ušća većom ili jednakom 30 cm<sup>2</sup>. (1)

Elektrokardiografija ima ograničenu vrijednost u procjeni težine AR. (6) Radiološki znakovi AR ovisit će o težini i trajanju regurgitacije. Dugogodišnja AR može dovesti do proširenja srčane sjene u području projekcije LK dominantno uzduž duge osi srca. U slučaju zahvaćenosti patoloških promjena početnog dijela aorte, vidljiva je uvećana sjena u području projekcije aorte. (6) Od ostalih dijagnostičkih metoda, za procjenu težine AR koristimo test fizičkog opterećenja, CT dijagnostiku, kateterizaciju srca i magnetsku rezonanciju. (1)

### 1.5.4. Prirodan tijek bolesti

Asimptomatski pacijenti stariji od 50 godina, s EF-om većom od 50%, AR koja je posljedica patološkog procesa na listićima AZ te ehokardiografski utvrđenim regurgitantnim volumenom krvi većim ili jednakim od 60 mL krvi te površinom regurgitantnog ušća većom od 30 mm<sup>2</sup>, imaju veći mortalitet u odnosu na asimptomatske pacijente s blažim stupnjem AR utvrđene prema navedenim ehokardiografskim parametrima. Regurgitantni volumen krvi veći ili jednak

od 60 mL krvi površinom regurgitantnog ušća većom od 30 mm<sup>2</sup>, neovisno o dobi pacijenta te indeksirana vrijednost volumena LK na kraju sistole veća ili jednaka 45 ml/m<sup>2</sup>, neovisni su prediktori za razvoj kongestivnog srčanog zatajivanja, novonastale FA i smrtnog ishoda kao posljedice kardiovaskularnog uzroka. (19) Pojavom simptoma, daljnje pogoršanje kliničkog tijeka bolesti se ubrzava. (6)

#### **1.5.5. Mogućnosti farmakološkog liječenja**

Asimptomatski pacijenti s blagom i umjerenom AR i bez dilatacije LK, ne zahtijevaju terapiju već praćenje u razmacima od godinu do dvije dana. Ukoliko asimptomatski pacijent, boluje od teškog oblika AR, potrebno je praćenje u razmacima od šest mjeseci. (6)

Ne postoji adekvatna farmakološka terapija koja bi bila učinkovita u zaustavljanju napredovanja bolesti. (6)

#### **1.6. Kirurško liječenje bolesti aortalnog zaliska**

U ovom dijelu rada biti će opisana predoperativna procjena rizika, indikacije za kirurško liječenje, odabir proteze i operativnu tehniku kirurške zamjene AZ.

##### **1.6.1. Predoperativna procjena rizika**

U sklopu predoperativne procjene rizika važno je sagledati opće karakteristike pacijenata te procijeniti težinu komorbiditeta, ukoliko postoje. Uobičajeni parametri koji se koriste prilikom procjene predoperativnog rizika su dob i spol pacijenata, zatim funkcija bubrega te plućna funkcija. Također, potrebno je utvrditi boluje li pacijent od dijabetesa.

Ukupni mortalitet nakon kirurškog zahvata na srcu raste zajedno s dobi pacijenta te dostiže duplo veće vrijednosti kod osoba starijih od 80 godina u odnosu na pacijente koji pripadaju mlađoj dobnoj kategoriji. Broj postoperativnih komplikacija se također povećava porastom životne dobi pacijenta. Porast incidencije postoperativnog zatajivanja bubrega, dubokih infekcija sternuma i produljen period postoperativnog boravka u bolnici zamijećen je kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2. (20)

Plućna funkcija pacijenta čimbenik je koji određuje stopu postoperativnog mortaliteta i stopu postoperativnih komplikacija od kojih su najčešće respiratorna insuficijencija, upala pluća, srčane aritmije, reintubacija te produljen postoperativni boravak na odjelu intenzivnog liječenja. Predoperativna bubrežna funkcija važan je čimbenik koji značajno utječe na postoperativni mortalitet i morbiditet. (20) U rezultatima svoje studije, Thourani i sur. (21), utvrdili su poremećaj bubrežne i plućne funkcije kao čimbenike neovisno povezane s porastom ukupnog

mortaliteta nakon zamjene AZ. Bubrežna je funkcija čimbenik koji najviše utječe na preživljenje odnosno neželjen postoperativni ishod.

Razvoj zatajivanja srca također je važan čimbenik koji utječe na operativni ishode nakon kirurške zamjene AZ. Vassileva i sur. (22), u svojoj su studiji opisali značajno viši operativni mortalitet i mortalitet u dugoročnom praćenju pacijenata životne dobi od 65 godina i starijih, podvrgnutih zahvatu izolirane zamjene AZ i predoperativno razvijenim srčanim zatajivanjem. U navedenoj studiji je porast mortaliteta bio proporcionalan trajanju vremenskog perioda od trenutka utvrđivanja srčanog zatajivanja do operativnog zahvata i samoj težini srčanog zatajivanja.

U prilog spomenutoj studiji govore i rezultati studije Pierard-a, S. i sur. (23). Naime u toj je studiji promatrana također populacija pacijenata životne dobi 65 godina i starije podvrgnutih izoliranoj kirurškoj zamjeni AZ te je ustanovljeno da su pacijenti kombiniranog funkcionalnog statusa *New York Heart Association* (NYHA) 3-4 pod većim rizikom od operativnog mortaliteta u odnosu na pacijente kombiniranog statusa NYHA 1-2. Spomenuti je rizik još veći, ukoliko su se simptomi kojima je pridružen NYHA 3-4 status razvili u neposrednom predoperativnom periodu.

Također, uočen je manji postotak preživljavanja pacijenata u dugotrajnom praćenju klasificiranih funkcionalnim statusom NYHA 3-4, EF-om  $LK \geq 50\%$  i sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji manjim od 40 mmHg, dok kod pacijenata istog funkcionalnog statusa, EF  $LK \leq 50\%$  i sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji manjeg od 40 mmHg, nije zamijećen viši postotak preživljavanja u dugotrajnom praćenju.

Uzimajući u obzir rezultate spomenutih studija, pravovremena odluka o operativnom liječenju i realizacija istog, od ključnog je značaja za postizanje zadovoljavajućih kratkoročnih i dugoročnih ishoda.

### **1.6.2. Indikacije za kiruršku zamjenu aortalnog zaliska**

Kirurška zamjena AZ indicirana je (preporuka klase 1) kod pacijenata s teškom simptomatskom aortnom stenozom te simptomima u smislu angine pectoris, sinkope i dispneje, kod pacijenata s EF  $LK$  manjom od 50%, neovisno o simptomima te kod pacijenata s teškom aortnom stenozom koji idu na operaciju drugog srčanog zaliska, operaciju korijena aorte ili uzlazne aorte ili kiruršku revaskularizaciju miokarda. (24)

Kod pacijenata s umjereno teškom AS, koji idu na operativni zahvat na aorti ili zahvat kirurške revaskularizacije miokarda, postoji preporuka klase 2a za kiruršku zamjenu AZ. Preporuka

klase 2b za zamjenu AZ u slučaju AS, postoji kod asimptomatskih pacijenata s teškom AS i razvojem simptoma na testu opterećenja ili padom tlaka na testu opterećenja. Zatim, kod asimptomatskih pacijenata s teškom AS, ukoliko se očekuje brzo napredovanje stenoze ili nemogućnost izvođenja operativnog zahvata u trenutku ostvarivanja indikacija. Preporuka klase 2b, također, postoji za pacijente s blagom AS, kojima je indicirana kirurška revaskularizacija miokarda te postoje parametri koji upućuju na moguću brzu progresiju stenoze.

Konačno, preporuka klase 2b za zamjenu AZ postoji kod pacijenata bez razvijenih simptoma i ekstremno teškom stenozom AZ, definiranom parametrima površine ušća  $<0,6 \text{ cm}^2$ , srednjim gradijentom  $>60 \text{ mm Hg}$  te brzinom mlaza krvi kroz ušće  $>5 \text{ m/s}$ , ukoliko se zahvat može izvesti uz procijenjeni operativni mortalitet manji od 1%. (24)

Kirurška zamjena odnosno rekonstrukcija AZ kod pacijenata s AR indicirana je kod pacijenata s teškom AR i razvojem simptoma neovisno o EF i LK. Također, preporučena je kod pacijenata bez simptoma s teškom AR kroničnog tijeka i procijenjenom EF LK-e manjom od 50% u mirovanju, te kod pacijenata s teškom AR kroničnog tijeka kod kojih je indiciran operativni zahvat na nekom drugom srčanom zalisku, kirurška revaskularizacija miokarda ili kirurški zahvat na aorti. Navedene su preporuke klase 1. (24)

Kod pacijenata bez razvijenih simptoma s teškom AR, procijenjenom vrijednosti EF  $> 50\%$ , teledijastoličkom dimenzijom LK  $> 75 \text{ mm}$  i telesistoličkom dimenzijom LK  $> 55 \text{ mm}$ , postoji preporuka klase 2a za kiruršku zamjenu, odnosno rekonstrukciju AZ. (24) Preporuka klase 2b za kiruršku zamjenu ili rekonstrukciju AZ kod pacijenata s umjerenom AR, postoji, ukoliko pacijent ima indikaciju za kiruršku revaskularizaciju miokarda ili kirurški zahvat na aorti ili nekom drugom srčanom zalisku.

Ukoliko se radi o pacijentu bez razvijenih simptoma s teškom AR, procijenjenom EF LK  $> 50\%$  u mirovanju, sa stupnjem dilatacije LK definiranim teledijastoličkim promjerom LK  $> 70 \text{ mm}$  i telesistoličkim promjerom LK  $> 50 \text{ mm}$ , utvrđenim parametrima koji upućuju na daljnje proširenje šupljine LK te progresivnim smanjenjem tolerancije napora ili padom tlaka na testu fizičkog opterećenja, postoji preporuka klase 2b za kiruršku zamjenu ili rekonstrukciju AZ. (24)

### **1.6.3. Odabir proteze**

Postoji nekoliko vrsta proteza koje je moguće ugraditi na mjesto AZ, a to su mehaničke proteze, biološke proteze koje mogu biti stentirane ili nestentirane, alograft i plućni autograft. (25)

### **1.6.3.1 Mehanička proteza**

Mehanička proteza predstavlja najprimjereniji odabir proteze za pacijente mlađe životne dobi. Ističe se sigurnošću, najmanjom stopom strukturalnog oštećenja i povoljnim hemodinamskim profilom. Također, insercija mehaničke aortalne proteze je relativno jednostavna. Uzimajući u obzir navedene činjenice, rizik za reoperaciju je najmanji nakon ugradnje mehaničke proteze AZ.

Pacijenti s ugrađenom mehaničkom protezom imaju indikaciju za doživotno uzimanje antikoagulantnih lijekova. Uobičajena je terapija oralnim antikoagulansima, od kojih je najčešće upotrebljavan varfarin.

Međutim, postoje i određene nuspojave povezane uz ugradnju mehaničke proteze, a one uključuju tromboembolijske incidente, endokarditis proteze, urastanje tkiva te posljedičnu disfunkciju proteze, paravalvularnu regurgitaciju i hemolizu. Tromboembolijske incidente nastoji se prevenirati adekvatnom antikoagulacijom, uzimajući u obzir pridružene bolesti pacijenta i rizik krvarenja prilikom određivanja ciljnih vrijednosti koagulacijskih parametara.

Pacijenti s ugrađenom mehaničkom protezom imaju indikaciju za antibiotsku profilaksu endokarditisa pri operativnim zahvatima ili stomatološkim zahvatima. Rizik paraprostetičke regurgitacije viši je kod pacijenata s izrazito kalcificiranim aortalnim prstenom te također ovisi o tehničkoj izvedbi same implantacije proteze. Rizik za hemolizu je malen te je ona, ukoliko nastupi, klinički irelevantna. (24)

### **1.6.3.2 Biološka proteza**

Biološke proteze mogu biti građene od listića svinjskog zaliska ili od goveđeg perikarda. Ugradnja biološke proteze preporučena je pacijentima kod kojih je primjena antikoagulantne terapije kontraindicirana ili nisu voljni uzimati antikoagulantnu terapiju, neovisno o životnoj dobi te pacijentima starijim od 65. godina kod kojih nije utvrđen rizik od razvoja tromboembolijskih incedenata odnosno postoji potencijalna mogućnost primjene antikoagulantne terapije.

Nakon adekvatne konzultacije s kardijalnim kirurgom, razumno je uvažiti pacijentove osobne afinitete prilikom odabira vrste proteze (preporuka klase 2a). Ugradnja biološke proteze može doći u obzir kod premenopauzalnih žena, koje žele imati djecu (preporuka klase 2b).

Također, ugradnja biološke proteze, razumna je opcija kod osoba mlađih od 65 godina prema njihovom vlastitom izboru, nakon što su detaljno upoznate sa svim potencijalnim beneficijama

ugradnje mehaničke proteze, mogućim nuspojavama antikoagulantne terapije te potencijalnom reoperacijom nakon ugradnje biološke proteze. (24)

### **Stentirana biološka proteza**

Stentirani biološki zalistak najprikladnija je opcija kod osoba starijih od 65 godina kod kojih adekvatna i pritom sigurna antikoagulantna terapija nije moguća te kod osoba mlađih od 65 godina, detaljno upoznatih s potencijalnim rizicima povezanim uz ugradnji biološke proteze. Nakon ugradnje biološke proteze, terapija antikoagulantnim lijekovima potrebna je u prva 3 postoperativna mjeseca zbog manjeg rizika od tromboembolijskih incidenata u usporedbi s mehaničkim protezama. Upravo je to jedan od glavnih benefita ugradnje ovog tipa proteze.

Biološke proteze AZ sklone su strukturalnom oštećenju. Strukturalno oštećenje biološkog zaliska počinje značajno progredirati približno 10 godina nakon implantacije u skupini pacijenata starijih od 65 godina, dok je kod mlađih nastup značajne progresije strukturalnog oštećenja pomaknut prema ranijoj životnoj dobi. Upravo je dob pacijenta pri operativnom zahvatu, najjače povezani parametar s ubrzanom progresijom strukturalnog oštećenja biološkog zaliska.

Postoji razlika u mehanizmu samog oštećenja kod svinjskih i goveđih bioloških proteza. Naime, kod svinjskih proteza, dolazi do nakupljanja kalcija u dijelovima proteze, točnije listića, izloženih najvećem hemodinamskom stresu odnosno u području komisura. Posljedica navedenog može biti ruptura listića proteze te akutna AR. Kod goveđih je proteza međutim, nakupljanje kalcija difuzno po listićima proteze te dolazi do progresivne AS. (24)

### **Nestentirana biološka proteza**

U sklopu konstrukcije nestentirane biološke proteze nema čvrstih komponenata, već je ona napravljena od svinjskih aortalnih korijenova. Ovakav tip proteze može se ugraditi na subkronarnu aortalnu poziciju ili u sklopu zahvata zamjene aortalnog korijena. Ugradnja ovog tipa proteze AZ, predstavlja razumno rješenje kod osoba starijih od 70 godina, osoba s trolisnim zaliskom, greškom AZ tipa izolirane AS, povišenim rizikom za *patient prosthesis mismatch (PPM)* te osobnim afinitetom za ovakav tip zaliska. (preporuka klase 2b) (24)

U slučajevima kada dob pacijenta iznosi 70 godina, ili više, te ima dilataciju korijena aorte (preporuka klase 2a), ili, visoki rizik za postoperativnu PPM te je osobno skloniji ugradnji nestentirane biološke proteze (preporuka klase 2b), u obzir dolazi operativni zahvat zamjene korijena aorte s ugradnjom biološke nestentirane proteze. (24)

Nestentirana biološka proteza pokazuje izvrsne hemodinamske karakteristike što je od posebnog značaja kod pacijenata malog promjera aortalnog korijena. Postoperativni transvalvularni gradijenti manji su u slučaju ugradnje nestentirane u usporedbi s ugradnjom stentirane proteze. Također, kao i kod stentirane biološke proteze, ne postoji potreba za trajnom antikoagulantnom terapijom nakon operativnog zahvata.

Implantacija ovakvog tipa biološke proteze tehnički je izazovnija i zahtijeva dulje intraoperativno vrijeme srčane ishemije. U slučaju greške AZ, u sklopu koje postoji i komponenta aortalne regurgitacije ili BAZ, postoji povećan rizik postoperativne AR kao posljedice povećanog promjera aorte u dijelu njenog korijena. (24)

Studije novijeg datuma potvrdile su izvrsne hemodinamske parametre nakon ugradnje nestentirane biološke proteze. Također, ukoliko je tehnička izvedba implantacije ovog tipa proteze adekvatna, usprkos inherentnoj zahtjevnosti postupka implantacije, dokazana je niska stopa strukturalnog oštećenja zaliska i ostalih komplikacija povezanih uz protezu, u desetogodišnjem praćenju. (26)

Tijekom četrnaestogodišnjeg praćenja pacijenata mlađih od 60 godina kojima je ugrađena biološka nestentirana proteza, Christ T. i sur. (27) dokazali su da navedena grupa pacijenata ima niže gradijente tlaka preko ugrađene proteze i veću površinu efektivnih ušća u usporedbi sa skupinom pacijenata kojima je ugrađena stentirana biološka proteza, tijekom cijelog perioda praćenja. Također, pacijenti s ugrađenom nestentiranom protezom, imali su, statistički značajno veće smanjenje mase LK te statistički značajan veći porast EF LK.

U slučaju značajnog strukturalnog oštećenja, ponovni operativni zahvat tehnički je teže izvediv ukoliko pacijent ima ugrađenu nestentiranu protezu u usporedbi sa stentiranom (24), iako, studija Böning A. i sur. (28) dovodi navedenu činjenicu u pitanje ističući kako je, na njihovom uzorku reoperacija relativno rijetka te smatrajući kako je, u slučaju subkoronarne implantacije nestentirane proteze, ekscizija zaliska jednostavnija nego u slučaju ugrađene stentirane biološke proteze.

### **1.6.3.3 Homograft/alograft**

U slučaju da kod pacijenta s aktivnim endokarditisom postoji i opsežno oštećenje prstena AZ, u obzir dolazi zamjena korijena aorte homograftom te je u tom slučaju preporučena tehnika potpune zamjene korijena aorte. (razina preporuke 1) (24)

Također, zamjena homograftom dolazi u obzir kod pacijenata s dijagnozom endokarditisa AZ bez prisutnih opsežnih oštećenja prstena AZ ukoliko postoji visoki rizik reinfekcije proteze ili kod pacijenata kod kojih je potreban revizijski zahvat, a zbog anatomskih ili fizioloških prepreka

nije moguće zamijeniti aortni zalistak drugim oblikom proteze te kod onih pacijenata čiji je očekivani životni vijek kraći od očekivanog vijeka adekvatnog funkcioniranja homografta. (24)

Povoljne karakteristike homografta prvenstveno uključuju činjenicu da je građen od humanog materijala, odnosno tkiva, što osigurava gotovo normalnu hemodinamiku i veliku otpornost na infekcije. Također, ugradnjom homografta moguće je napraviti opsežne rekonstrukcije nakon endokarditisa te ona ne zahtijeva primjenu doživotne antikoagulantne terapije. (24)

Imunološkom reakcijom primatelja na ugrađeni homograft kao strani biološki materijal, dolazi s vremenom do razvoja opsežnih kalcifikacija, što najčešće dovodi do potrebe za reoperacijom uz povećanim perioperativni rizik. Čimbenik koji je najjače povezan s brzinom razvoja opisanih promjena je dob pacijenta pri operaciji. (24)

#### **1.6.3.4 Plućni autograft – Rossov zahvat**

Rossov zahvat izvodi se zamjenom AZ ili korijena aorte pacijentovim vlastitim plućnim zaliskom, a na mjesto plućnog zaliska ugrađuje se plućni homograft.(24) Tijekom odabira odraslih pacijenata kojima bi se zamjena AZ napravila Rossovim zahvatom, u obzir bi trebalo uzeti nekoliko činjenica koje uključuju procjenu očekivane životne dobi, stil života, reproduktivni status te procjenu rizika za primjenu antikoagulantnih lijekova. (29)

Prema smjernicama, djeca kod kojih niti jedan drugi oblik zamjene AZ ne predstavlja optimalno rješenje, imaju preporuku klase 1 za ovaj oblik kirurškog liječenja. (24) Pozitivni aspekti ovakvog oblika kirurškog liječenja su izvrstan hemodinamski profil proteze, rijetke komplikacije u pogledu tromboembolijskih incidenata i infekcija proteze. Također, nakon Rossovog zahvata, nije potrebna trajna terapija antikoagulantnim lijekovima. Potencijalne dugoročne komplikacije ovakvog zahvata su dilatacija ugrađenog autografta i regurgitacija na mjestu rekonstruiranog AZ te moguća reoperacija. Reoperacija može uključivati zahvat na ugrađenom autograftu, ali i na plućnom homograftu. (24)

### **1.7. Operativna tehnika**

Zamjena AZ može se izvesti klasičnim, konvencionalnim pristupom, odnosno punom sternotomijom (PS) ili minimalno invazivnim pristupom koji uključuje nekoliko različitih pristupa. Oblici minimalno invazivnog pristupa su pristup putem gornje hemisternotomije (GHS), desni parasternalni pristup, pristup putem desne prednje torakotomije (DPT) i pristup poprečnom sternotomijom. (30)

Pristup kroz GHS izvodi kroz inciziju duljine 6-8 cm u mediosagitalnoj ravnini iznad kranijalnog dijela sternuma. Početak incizije je u ravnini manubrio-sternalnog kuta. Slijedi sternotomija,



također u mediosagitalnoj ravnini do trećeg ili četvrtog interkostalnog prostora, nakon čega slijedi ekstenzija sternotomije prema lateralno u treći, odnosno četvrti lijevi ili desni interkostalni prostor. (30)

Izolirana zamjena AZ izvodi se uz pomoć stroja za izvantjelesni krvotok (SIK). Nakon zaustavljanja srca u dijastoličkom arestu, protekcija miokarda ostvaruje anterogradnom i/ili retrogradnom kardioplegijskom otopinom. (25)

## **2. Hipoteza**

Pacijenti nakon kirurške zamjene AZ minimalno invazivnom tehnikom imaju veću kvalitetu života u odnosu na pacijente operirane klasičnim pristupom, odnosno PS.

## **3. Ciljevi rada**

Cilj ovog rada je usporediti srednjeročne ishode nakon kirurške zamjene AZ između skupine pacijenata operiranih minimalno invazivnim pristupom i skupine operirane konvencionalnim pristupom te ukazati na potencijalno bolju kvalitetu života i manje ograničenja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti u skupini operiranoj minimalno invazivnom tehnikom.

#### 4. Ispitanici i metode

Za provođenje ovog istraživanja zatražena je suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb. Povjerenstvo je razmotrilo zamolbu i na dan 21. prosinca 2016. godine odlučilo kako se istraživanje ne kosi s etičkim načelima te donijelo suglasnost za provođenje istoga.

U radu je proučavana populacija pacijenata podvrgnutih zahvatu izolirane kirurške zamjene AZ. Promatrane su 2 skupine pacijenata. U prvoj su skupini pacijenti operirani pristupom PS u razdoblju između 10.1.2013. i 4.3.2015, ukupno 94 pacijenta. Druga skupina uključivala je pacijente operirane minimalno invazivnim pristupom u razdoblju između 10.1.2011. i 8.5.2015. godine, ukupno njih 92. Podacima pacijenata operiranih prije 31.10.2011. zbog administrativnih je promjena onemogućen pristup Bolničkim informacijski sustavom (BIS), te je iz tog razloga 19 (20,7%) pacijenata isključeno iz studije. Konačna promatrana populacija operirana minimalno invazivnom tehnikom uključivala je 73 pacijenta operirana između 31.10.2011. i 8.5.2015. godine. Svi pacijenti iz ove skupine operirani su pristupom kroz GHS.

Uključni kriteriji u ovoj studiji bili su izolirana zamjena AZ i 2-mjesečno preživljenje nakon zahvata. 2-mjesečno preživljenje utvrđeno je temeljem zadnjeg unosa podatka o promatranom pacijentu u BIS nakon operativnog zahvata ili podatkom o smrtnom ishodu iz postojeće baze podataka Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb. Isključni kriteriji u ovoj su studiji bili inotropna potpora te postavljanje intraaortalne balon pumpe u neposrednom predoperativnom razdoblju.

Anamnestički, laboratorijski, dijagnostički predoperativni te operativni i postoperativni podatci o operiranim pacijentima utvrđeni su uvidom u BIS ili postojeću bazu podataka Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb. Vrijeme praćenja za podatke o ugradnji i indikaciji za ugradnju trajnog elektrostimulatora (ES) nakon operacije i revizije zahvata, jednako je vremenskom periodu između operacijskog zahvata i telefonskog intervjua, dok su ostali parametri temeljeni na otpusnom pismu Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb.

PAU, maksimalni sistolički gradijent (MSG), SSG utvrđeni su za pacijente s valvularnom greškom tipa izolirane AS temeljem zadnjeg dostupnog predoperativnog ehokardiografskog nalaza. Unutarnja dimenzija LK u sistoli (LVIDs, *eng. left ventricular internal dimension in systole*) i unutarnja dimenzija LK u diastoli (LVIDd, *eng. left ventricular internal dimension in diastole*) utvrđene su također temeljem zadnjeg dostupnog predoperativnog ehokardiografskog nalaza.

Pacijentima kojima je napravljena perkutana koronarna intervencija stavljeni su u skupinu pacijenata s koronarnom bolešću srca, dok su pacijenti kojima je koronarografijom utvrđena neznatna stenoza koronarnih arterija te onima kojima nije utvrđena stenoza svrstani u skupinu bez koronarne bolesti srca. Pacijenti kojima je ultrazvukom utvrđena  $\geq 50\%$  stenoza karotidnih arterija, neovisno o tome je li stenozom bila zahvaćena lijeva, desna ili obje karotidne arterije te neovisno o segmentu u kojem se stenoza nalazila, uvršteni su u skupinu pacijenata s  $\geq 50\%$ -tnom stenozom karotidnih arterija. Pacijenti su svrstani u skupinu pacijenata s BAZ-om na temelju intraoperativne verifikacije postojanja BAZ zabilježene u operacijskoj listi. Intraoperativno vrijeme srčane ishemije i vrijeme korištenja SIK utvrđeno je također temeljem operacijske liste.

Nepostojanje predoperativne FA te njena pojava u periodu nakon operacije, neovisno o trajanju i uspješnosti konverzije u sinus ritam, uzeti su kao kriteriji po kojima su pacijenti svrstani u kategoriju novonastale FA. Pacijenti su svrstani u kategoriju onih koji su razvili postoperativni totalni AV blok, ukoliko nije postojao podatak o postojanju istog prije operacije.

Ukoliko je ultrazvukom procijenjena EF LK, zapisana kao raspon vrijednosti (primjerice 30-35%), utvrđena je srednja vrijednost te uzeta kao pokazatelj EF. U kategoriju pušača, uključeni su aktivni pušači, dok su bivši pušači svrstani zajedno s nepušačima u istu skupinu, neovisno o trajanju apstinencije. U 2 slučaja ugrađena je bešavna (engl. *sutureless*) biološka proteza te je kao veličina ugrađene proteze uzeta srednja vrijednost raspona veličina dotičnog zaliska.

Utvrđivanje kvalitete života provedeno je intervjuiranjem pomoću licenciranog upitnika *SF-12v2 Health Survey, Standard Recall*, prevedenog na hrvatski jezik. Vlasnik licence je *OptumInsight Life Sciences, Inc.* Dobivena je besplatna studentska licenca od vlasnika licence, pod brojem QM040130. Intervjuiranje pacijenata provedeno je putem telefonskog poziva, a telefonski brojevi dobiveni su iz baze podataka medicinskih sestara Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb.

Pozivi su obavljeni u razdoblju između 11. travnja i 14. travnja 2017. godine. Kao konačan datum obavljenog intervjua računa se 12. travanj 2017. godine za sve pacijente operirane PS te 14. travanj 2017. određen za pacijente operirane GHS-om. Ukoliko kontakt nije uspostavljen prilikom prvog telefonskog poziva, poziv je ponovljen još jednom, po mogućnosti idućeg dana. U slučaju i drugog neuspješnog poziva, pacijent je svrstan u kategoriju nedostupnih pacijenata ili u kategoriju pacijenata preminulih u razdoblju praćenja, ukoliko je taj podatak dobiven od osobe koja je preuzela poziv na pripadajući telefonski broj. Ukoliko je tijekom telefonskog intervjua provoditelj intervjua zamoljen, od kontakt-osobe ili pacijenta, za neprovođenje intervjua zbog zdravstvenog stanja pacijenta ili je pacijent odbio sudjelovanje, pacijent je

svrstan u kategoriju nedostupnih pacijenata. Vrijeme praćenja definirano je vremenskim periodom između operativnog zahvata i datuma telefonskog intervjua.

Rezultati telefonskih intervjua obrađeni su računalnim programom Health Outcomes Scoring Software 5.0, dobivenog na korištenje od vlasnika licence OptumInsight Life Sciences, Inc. Obradom anketa dobivene su vrijednosti 2 glavnih ishoda na temelju kojih je procijenjena kvaliteta života pacijenata – *Physical Component Summary* (PCS) i *Mental Component Summary* (MCS). (31) Vrijednosti parametara PCS i MCS dobivene su kombinacijom procjene fizičkog i psihičkog funkcioniranja i blagostanja, obujma ograničenja u socijalnoj dimenziji života i osobne procjene navedenih parametara svakog pojedinog ispitanika kao vrlo bitnog podatka za izračun vrijednosti PCS i MCS. Vrijednost PCS-a implicira količinu fizičkog morbiditeta, dok MCS implicira količinu psihološkog morbiditeta. Interpretacija vrijednosti PCS i MCS temeljena je na usporedbi s normativnim uzorkom SF-12v2 opće populacije Sjedinjenih Američkih Država iz 2009. godine. Prilikom analize pojedinačnih vrijednosti PCS i MCS, vrijednosti navedenih parametara manje od 40 tumače se kao prisutnost značajnog disabiliteta u promatranim dimenzijama kvalitete života, vrijednosti između 40 i 44 smatraju se ispodprosječnim, između 45 i 55 prosječnim, a vrijednosti iznad 55 smatraju se iznadprosječnim. Za analizu grupnih rezultata, vrijednosti PCS i MCS manje od 47, također sugeriraju ograničenje u promatranim dimenzijama kvalitete života. (31)

Fisher-ov egzaktni test i  $X^2$  test upotrijebljeni su za usporedbu kategorijskih i ordinalnih varijabli između 2 promatrane skupine, a za usporedbu intervalnih varijabli neparametrijski Mann-Whitney U test za neovisne uzorke. Statistička obrada podataka napravljena je uz pomoć računalnog programa *IBM SPSS Statistics 21.0*.

## 5. Rezultati

Od inicijalno 94 promatrana pacijenta iz skupine operirane PS-om, njih 68 (72,3%) zadovoljilo je uključne kriterije. U skupini pacijenata operiranih GHS-om, od inicijalnih 73 pacijenata, njih 51 (69,9%) zadovoljilo je uključne kriterije. Ukupnu promatranu populaciju činilo je 119 pacijenata, 68 (57,1%) njih operirano kroz PS te njih 51 (42,9%) operiranih kroz GHS. Kategorijske i ordinalne varijable prikazane su kao opažene frekvencije (N) i postotak od ukupnog broja opaženih događaja (%). Intervalne varijable prikazane su kao aritmetička sredina (ArS) i standardna devijacija (SD).

Srednja životna dob promatranih pacijenata iz skupine operirane GHS-om bila je 65,3±10,4 godina. 16 (31,4%) pacijenata bilo je ženskog spola. Prosječan *Body Mass Index* (BMI) bio je 29,03±4,96 kg/m<sup>2</sup>, 16 (31,4%) pacijenata bolovalo je od dijabetesa tipa 2 te je utvrđeno 7 (18,4%) aktivnih pušača. Najveći broj pacijenata, njih 14 (43,8%) svrstano je u klasu 4 po NYHA klasifikaciji. Srednja vrijednost *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* 2 (EuroSCORE 2) bila je 2,53±1,70. Prosječna PAU iznosila je 0,7±0,3 cm<sup>2</sup>, a prosječna EF LK 59,9±11,2%. Tri (5,9%) pacijenta svrstana su u kategoriju pacijenata koji boluju od koronarne bolesti srca, a njih 6 (14,3%) imalo je >50% stenotičan lumen karotidnih arterija. BAZ intraoperativno je potvrđen kod 20 (41,7%) pacijenata iz ove skupine. U 47 (92,2%) slučajeva, indikacija za kiruršku zamjenu AZ, u ovoj je skupini bila izolirana AS. Tablica 1 prikazuje vrijednosti ostalih praćenih predoperativnih prediktora obje skupine.

Tablica 1. Predoperativni prediktori

Predoperativni prediktori		GHS	PS	p vrijednost
Broj pacijenata		51 (42,9%)	68 (57,1%)	
Dob (godine), ArS ± SD		65,1± 10,3	68,3 ± 11,3	<b>0,033</b>
EuroSCORE 2, ArS ± SD		2,53 ± 1,70	2,99 ± 2,45	0,636
Spol, N (%)	M	35 (68,6 %)	39 (57,4%)	0,287
	Ž	16 (31,4%)	29 (42,6%)	
NYHA, N (%)	2	10 (31,3%)	20 (37,0%)	0,821
	3	8 (25,0%)	11 (20,4%)	
	4	14 (43,8%)	23 (42,6%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), ArS ± SD		29,03 ± 4,96	28,63 ± 4,74	0,66
Broj aktivnih pušača, N (%)		7 (18,4%)	1 (2,0%)	<b>0,019</b>
Dijabetes tip 2, N (%)		16 (31,4%)	9 (13,6%)	<b>0,024</b>
CRP (mg/L), ArS ± SD		2,4 ± 4,1	7,6 ± 13,9	<b>0,03</b>
Kreatinin (μmol/l), ArS ± SD		113,3 ± 30,6	107,6 ± 27,4	0,623
Hiperlipidemija, N (%)		28 (54,9%)	37 (54,4%)	1
Hipertenzija, N (%)		42 (82,4%)	54 (79,4%)	0,647

Glukoza u krvi (mmol/l), ArS ± SD		6,2 ± 2,1	6,2 ± 2,4	0,929
PAU (cm <sup>2</sup> ), ArS ± SD		0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,178
SSG (mmHg), ArS ± SD		60,9 ± 20,1	57,4 ± 18,3	0,707
MSG (mmHg), ArS ± SD		95,7 ± 29,0	95,1 ± 27,4	0,711
LVIDd (cm), ArS ± SD		5,2 ± 0,7	5,3 ± 1,0	0,735
LVIDs (cm), ArS ± SD		3,4 ± 0,8	3,4 ± 1,1	0,637
EF (%), ArS ± SD		59,9 ± 11,2	56,99 ± 13,9	0,357
Sinkopa, N (%)		9 (22,5%)	14 (36,8%)	0,216
Anginozne tegobe, N (%)		26 (61,9%)	25 (61,0%)	1
Predoperativna tranzijentna ishemijska ataka/moždani udar, N (%)		6 (11,8%)	6 (9,0%)	0,761
Koronarna bolest srca, N (%)		3 (5,9%)	4 (5,9%)	1
Stenoza karotidnih arterija >50%, N (%)		6 (14,3%)	5 (8,9%)	0,522
Predoperativna FA, N (%)		9 (17,6%)	13 (19,1%)	1
Predoperativni ES, N (%)		2 (3,9%)	3 (4,4%)	1
BAZ, N (%)		20 (41,7%)	11 (17,2%)	<b>0,006</b>
Indikacija, N (%)	Izolirana AS	47 (92,2%)	59 (86,8%)	0,732
	AR	1 (2,0%)	2 (2,9%)	
	Kombinirana greška AZ	3 (5,9%)	6 (8,8%)	
	Tumor AZ	0 (0%)	1 (1,5%)	

Srednje intraoperativno vrijeme srčane ishemije iznosilo je 80,2±17,7 minuta, a srednje vrijeme upotrebe SIK 109,9±26,2 minuta. Ugrađeno je 29 (56,9 %) mehaničkih te 22 (43,1%) biološke proteze. Srednja vrijednost postoperativnog troponina T (TnT) bila je 0,369±0,344 µg/L. Novonastala FA zabilježena je kod 15 (30,0%), a totalni AV blok kod 3 (5,9%) pacijenta. Kod 2 (5,9%) pacijenta ugrađen je trajni ES nakon operacije. Kod 3 (6,0%) pacijenata zamijećena je površinska infekcija, a kod 2 (4,0%) pacijenta dubinska infekcija sternotomijske rane. 1 pacijent iz ove skupine je u dobi od 24 godine, odnosno 23 godine prije izolirane zamjene AZ, imao kardiokirurški zahvat korekcije koarktacije aorte i zatvaranje Botalijevog duktusa.

Kod 6 (11,8%) pacijenata postojala je potreba za dodatnim kardiokirurškim liječenjem tijekom perioda praćenja, od kojih je u 1 slučaju napravljena konverzija u PS i gornju laparotomiju zbog krvarenja iz jetre. Kod 2 pacijenta napravljena je revizija zbog endokarditisa ugrađene proteze. U 1 slučaju napravljen je revizijski zahvat zbog visokog rezidualnog gradijenta preko ugrađene proteze te su u istom aktu ugrađene 2 premosnice i napravljena mijektomija interventrikularnog septuma. Ostala 2 revizijska zahvata sačinjavali su 1 zahvat fistulektomije i 1 rekonstrukcijski zahvat zatvaranja defekta sternuma režnjem velikog prsnog mišića. U Tablica 2 i

Tablica 3 moguće je vidjeti prikaz vrijednosti svih operativnih prediktora i postoperativnih ishoda obje promatrane skupine.

Tablica 2. Operativni prediktori

Operativni prediktori	GHS	PS	p vrijednost
Veličina proteze, ArS $\pm$ SD	22,6 $\pm$ 1,3	22,9 $\pm$ 1,8	0,225
Biološka proteza, N (%)	22 (43,1%)	39 (57,4%)	0,141
Mehanička proteza, N (%)	29 (56,9%)	29 (42,6%)	0,141
Vrijeme na klemi (min), ArS $\pm$ SD	80,2 $\pm$ 17,7	67,3 $\pm$ 18,3	<b>&lt;0,001</b>
Vrijeme na EKC (min), ArS $\pm$ SD	109,9 $\pm$ 26,2	98,6 $\pm$ 27,1	<b>0,012</b>

Tablica 3. Postoperativni ishodi

Postoperativni ishodi	GHS	PS	p vrijednost
Novonastala FA, N (%)	15 (30,0%)	13 (20,3%)	0,276
Postoperativni ES, N (%)	3 (5,9%)	2 (2,9%)	0,65
Postoperativni totalni AV blok, N (%)	3 (5,9%)	1 (1,5%)	0,576
Površinska infekcija, N (%)	3 (6,0%)	1 (1,5%)	0,31
Dubinska infekcija, N (%)	2 (4,0%)	1 (1,5%)	0,573
Vrijeme u JIL (dani), ArS $\pm$ SD	2,0 $\pm$ 1,1	2,3 $\pm$ 2,2	0,807
Reoperacija tijekom perioda praćenja, N (%)	6 (11,8%)	3 (4,4%)	0,169
Postoperativni TnT ( $\mu$ g/L), ArS $\pm$ SD	0,369 $\pm$ 0,344	0,684 $\pm$ 0,582	<b>&lt;0,001</b>
Mehanička ventilacija > 24h, N (%)	0 (0%)	3 (4,5%)	0,257
Postoperativni moždani udar, N (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Kontinuirana vensko-venska hemodijaliza, N (%)	0 (0%)	1 (1,5%)	1

Srednje vrijeme praćenja iznosilo je 44,0 $\pm$ 12,2 mjeseca. Ukupno je kontaktirano 33 (64,7%), nedostupno 14 (27,5%) i preminulo 4 (7,8%) pacijenta iz skupine operirane pristupom kroz GHS. MCS i PCS, u ovoj su skupini pacijenata iznosili 50,68 $\pm$ 11,36 i 47,19 $\pm$ 10,75. U ovoj je skupini bilo 11 (33,3%) pacijenata s vrijednošću PCS iznad 55 te 10 (30,3%) pacijenata s vrijednošću PCS manjom od 40. U Tablica 4 prikazane su vrijednosti parametara praćenja pacijenata za obje skupine.

Tablica 5 prikazuje rezultate analize usporedbe vrijednosti MCS i PCS između 2 praćene skupine pacijenata. Tablica 6 prikazuje rezultate analize vrijednosti PCS za svakog pojedinog kontaktiranog pacijenta obju skupina.

Tablica 4. Parametri praćenja pacijenata

	<b>GHS</b>	<b>PS</b>	<b>p vrijednost</b>
Vrijeme praćenja (mjeseci), ArS $\pm$ SD	44,0 $\pm$ 12,2	39,1 $\pm$ 7,0	<b>0,02</b>
Umrli, N (%)	4 (7,8)	3 (4,4)	0,46
Nedostupni, N (%)	14 (27,5)	26 (38,2)	0,244
Kontaktirani, N (%)	33 (64,7)	39 (57,4)	0,453

Tablica 5. PCS i MCS – analiza po grupama

	<b>GHS</b>	<b>PS</b>	<b>p vrijednost</b>
MCS, ArS $\pm$ SD	50,68 $\pm$ 11,36	52,71 $\pm$ 8,46	0,603
PCS, ArS $\pm$ SD	47,19 $\pm$ 10,75	43,61 $\pm$ 9,22	<b>0,056</b>

Tablica 6. PCS - Analiza pojedinačnih rezultata

	<b>GHS</b>	<b>PS</b>	<b>p vrijednost</b>
PCS > 55, N (%)	11(33,3%)	3(7,7%)	<b>0,008</b>
45 $\leq$ PCS $\leq$ 55, N (%)	8(24,2%)	17(43,6%)	0,135
40 $\leq$ PCS < 45, N (%)	4(12,1%)	3(7,7%)	0,695
PCS < 40, N (%)	10(30,3%)	16(41,0%)	0,461

Srednja životna dob pacijenata iz skupine operiranih pristupom kroz PS bila je 68,3 $\pm$ 11,3 godina. 29 (42,6%) pacijenata bilo je ženskog spola. Srednji BMI bio je 28,63 $\pm$ 4,74 kg/m<sup>2</sup>, 9 (13,6%) pacijenata bolovalo je od dijabetesa tipa 2. Također, u ovoj je skupini bio 1 (2,0%) aktivni pušač. Najviše pacijenata je svrstano u klasu 4 po NYHA klasifikaciji, a srednja vrijednost EuroSCORE 2 bila je 2,99 $\pm$ 2,45. Srednja vrijednost PAU iznosila je 0,7 $\pm$ 0,2 cm<sup>2</sup>, a srednja vrijednost EF LK 56,99 $\pm$ 13,9 %. Koronarna bolest srca ustanovljena je kod 4 (5,9%) pacijenata, a stenozu karotide  $\geq$ 50% njenog lumena imalo je 5 (8,9%) pacijenata. BAZ utvrđen je u 11 (17,2%) slučajeva, a najčešća indikacija bila je izolirana stenoza AZ, i to u 59 (86,8%) slučajeva, a kod 1 (1,5%) pacijenta, indikacija je bila tumor AZ.

Srednje intraoperativno vrijeme srčane ishemije iznosilo je 67,3 $\pm$ 18,3 minuta, a srednje vrijeme na SIK 98,6 $\pm$ 27,1 minuta. Ugrađeno je 39 (57,4%) bioloških proteza, od kojih 2 bešavne, i 29 (42,6%) mehaničkih. Srednja vrijednost postoperativno mjerenog TnT bila je 0,684 $\pm$ 0,582  $\mu$ g/L. Novonastala FA zabilježena je u 13 (20,3%) slučajeva, a totalni AV blok nakon operacije u 1 (1,5%) slučaju. Kod 2 (2,9%) pacijenata, ugrađen je trajni ES nakon promatranog operativnog zahvata. Površinska infekcija sternuma zabilježena je u 3 (6,0%) slučaja, a dubinska u 1 (1,5%) slučaju. Ukupno su napravljena 3 (4,4%) revizijska zahvata, točnije 1



revizijski zahvat zbog krvarenja iz frakture sternuma i mjesta uboda sternalne žice, 1 revizijski zahvat zatezanja sternalnih žica i postavljanja dodatnih sternalnih žica, te 1 revizija zbog endokarditisa proteze.

Srednje vrijeme praćenja pacijenata operiranih kroz PS iznosilo je  $39,1 \pm 7,0$  mjeseci. Ukupno je kontaktirano 39 (57,4%), nedostupno 26 (38,2%), a preminulo 3 (4,4%) pacijenata. U ovoj je skupini bilo 3 (7,7%) pacijenata s vrijednošću PCS iznad 55 te 16 (41,0%) pacijenata s vrijednošću PCS manjom od 40.

Pacijenti operirani GHS-om bili su statistički značajno mlađi ( $p=0,033$ ) u usporedbi s pacijentima operiranim klasičnim pristupom. Također, kod pacijenata operiranih pristupom kroz GHS zabilježen je značajno veći broj pušača ( $p=0,019$ ) i dijabetičara ( $p=0,036$ ). Srednja predoperativna vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) bila je niža ( $p=0,03$ ) kod pacijenata operiranih minimalno invazivnom tehnikom. Broj BAZ također je veći u skupini operiranoj kroz GHS ( $p=0,006$ ). Srednje intraoperativno vrijeme srčane ishemije ( $p=0,001$ ), srednje vrijeme na SIK ( $p=0,012$ ) te srednje postoperativne vrijednosti TnT ( $p=0,001$ ) parametri su čije su vrijednosti statistički značajno niže u skupini pacijenata operiranih GHS-om. Za MCS, kao jedan od dva glavna ishoda za procjenu kvalitete života, grupnom analizom nije utvrđena statistički značajna razlika,  $p=0,603$ , dok je za drugi glavni ishod, PCS, utvrđena granično signifikantna razlika srednjih vrijednosti prilikom grupne analize,  $p=0,056$ , između promatranih skupina pacijenata. Utvrđeno je statistički značajno više pacijenata u kategoriji onih s rezultatom PCS višim od 55 u skupini operiranoj pristupom kroz GHS-  $p=0,008$ .

Prilikom vađenja vrijednosti podataka o pacijentima promatranih u ovom radu, primijećen je znatan broj koji nedostaju, odnosno nisu evidentirani u BIS. Usprkos navedenom opažanju, statistički značajna razlika u broju neevidentiranih podataka između 2 skupine pacijenata primijećena je za prediktore PAU, MSG te anamnestički podaci o sinkopi i anginoznim tegobama.

## 6. Rasprava

Velik broj objavljenih studija bavi se usporedbom zamjene AZ klasičnim pristupom PS-om i minimalno invazivnim pristupom. Studije iz velikih kardiokirurških centara ukazuju na činjenicu da ne postoji razlika između mortaliteta u ranom i kasnom postoperativnom razdoblju između pacijenata operiranih GHS-om i PS-om. (33, 34, 40)

U svom su radu Cosgrove i sur. (35) opisali početke minimalno invazivne kirurgije AZ koristeći desni parasternalni pristup operativnom polju. Manje postoperativne boli, bolja plućna funkcija nakon operacije, manji gubitak krvi, niži rizik u slučaju reoperacije te kozmetički prihvatljiviji ožiljak na mjestu operativnog pristupa glavne su beneficije minimalno invazivne zamjene AZ. Ipak, autori spomenutog članka, zbog nemogućnosti centralne kanilacije, povećane stope lezija desne unutarnje grudne arterije i višeg rizika neuroloških incidenata, već u istoj studiji prelaze na pristup GHS-om.

U ovoj studiji svi su pacijenti iz skupine operirane minimalno invazivnom tehnikom, operirani pristupom kroz GHS. Najčešće korišteni kirurški pristup za minimalno invazivnu zamjenu AZ i u ostalim kardiokirurškim centrima, također je pristup GHS-om, (33,34,36,37), iako postoje centri koji češće koriste pristup DPT-om. (38) Pristup GHS-om osigurava adekvatan prikaz operativnog polja te omogućava centralnu kanilaciju za spajanje na stroj za izvantjelesni krvotok. (33, 35, 36) Također, navedeni pristup ne zahtijeva korištenje posebnih kirurških instrumenata niti značajnu modifikaciju samog kirurškog postupka zamjene AZ u usporedbi s klasičnim pristupom kroz PS. (37)

Pristup DPT-om povezan je s većim brojem konverzija u PS u usporedbi s GHS-om. Konverzije DPT u PS tehnički su zahtjevnije u odnosu na konverziju GHS. Također, konverzije DPT najčešće se odvijaju pri kraju operativnog zahvata što ima za posljedicu moguću potrebu za ponovnom korištenjem SIK, odnosno sigurno produljenje ukupnog vremena srčane ishemije i upotrebe SIK te viši mortalitet i višu postotak sternalne dehiscijencije u usporedbi s konverzijom GHS. Također, pristup DPT-om povezan je s većim brojem komplikacija u području ingvinalne regije, povezanih s perifernom kanilacijom, koje zahtijevaju kiruršku intervenciju. Usprkos navedenim prednostima GHS, značajna razlika u mortalitetu nije utvrđena između dva navedena minimalno invazivna pristupa međusobno kao niti razlika u mortalitetu između svake pojedine minimalno invazivne tehnike i PS. (38, 39)

Pacijenti operirani PS-om u ovoj su studiji bili stariji u odnosu na pacijente operirane GHS-om. Kao što je već razrađeno u uvodnom dijelu ovog rada, porastom životne dobi raste i broj postoperativnih komplikacija.(20) Upravo je dob pacijenata operiranih klasičnim pristupom,

jedan od potencijalnih čimbenika koji su mogli pridonijeti nižoj procijenjenoj kvaliteti života pacijenata iz te skupine.

Pacijenti operirani pristupom kroz GHS viši su u odnosu na pacijente operirane PS-om te u navedenoj skupini ima više aktivnih pušača i dijabetičara. Također, već spomenuto u uvodu, dijabetes tipa 2 predstavlja važan čimbenik koji utječe na veći rizik za razvoj postoperativnih komplikacija, posebice razvoj postoperativnog bubrežnog zatajivanja i duboke infekcije sternuma. (20) Svaka od spomenutih komplikacija bi potencijalno mogla utjecati na kvalitetu života pacijenata, iako u vremenu praćenja definiranog za ovu studiju, statistički značajna razlika za spomenute komplikacije između dviju promatranih skupina nije utvrđena. Veći broj aktivnih pušača u skupini operiranoj kroz GHS, mogao bi implicirati lošiju predoperativnu funkciju pluća, iako parametri koji bi omogućili objektivizaciju plućne funkcije nisu praćeni u ovoj studiji. Lošija predoperativna plućna funkcija, definirani je čimbenik povezan s postoperativnim mortalitetom i morbiditetom. (20,21)

U skupini operiranoj pristupom kroz GHS, u ovoj je studiji bilo značajno više pacijenata s BAZ-om. BAZ, kao što je već spomenuto u uvodu, u otprilike je 50% slučajeva povezan s dilatacijom proksimalne aorte u sklopu BAP. (7) Rizik za postoperativne komplikacije ovisi o tipu greške AZ povezane uz BAZ. U skladu s time, pacijenti kojima je utvrđen BAZ i valvularna greška tipa AR te uz to i dilatacija korijena aorte, odnosno promjer aortalnog korijena između 40 i 50 mm, pod značajnim su rizikom od postoperativnih komplikacija nakon kirurške zamjene AZ u smislu disekcije aorte tipa Stanford A, daljnje progresije dilatacije korijena aorte, pojavu kasne paraprostetičke regurgitacije i nastanka nagle srčane smrti. (41) Međutim, u slučaju istog kirurškog zahvata zbog stenoze BAZ uz promjer srednjeg dijela uzlazne aorte  $\geq 40$  mm, daljnja progresija dilatacije uzlazne aorte nije zamijećena tijekom 10-godišnjeg praćenja. (42) U prilog izloženom govori i studija Wang-a i sur.-a. (43) U navedenoj su studiji promatrane 3 skupine pacijenata, skupina s BAZ i AS, skupina s BAZ i AR te skupina s trolisnim AZ i AR. Greška BAZ tipa AR i promjer uzlazne aorte pokazali su se glavnim prediktorima progresije godišnjeg povećanja aortalnog promjera. Također, pacijenti s upravo navedenim tipom greške AZ i promjerom uzlazne aorte većim od 45 mm, u navedenoj su studiji bili pod većim rizikom za razvoj postoperativnih aortalnih komplikacija. Stoga, kao bitan prediktor postoperativnog ishoda pokazali se, osim BAZ i AR, i promjeri uzlaznog dijela aorte.

Razvoj, trajanje i težina predoperativnog srčanog zatajivanja vezan je uz viši operativni mortalitet i mortalitet u dugoročnom praćenju za pacijente starije od 65 godina. (22) Najveći broj pacijenata u obje skupine svrstan je u klasu 3 i 4 po NYHA klasifikaciji, što konkretno znači da je većina pacijenata u ovoj studiji imala u sklopu kliničke slike naglašene simptome srčanog zatajivanja. Klasifikacija pacijenata u kombiniranu klasu 3 i 4 po NYHA klasifikaciji, povezana

je uz veći rizik od operativnog mortaliteta, uz važnu ulogu predoperativne EF LK, tlakova u plućnoj arteriji i trenutka razvoja srčanog zatajivanja, što je detaljnije objašnjeno u uvodnom dijelu.(23)

Minimalno invazivne tehnike zamjene AZ povezane su, uspoređujući s klasičnim operativnim pristupom, uz dulje vrijeme intraoperativne srčane ishemije i dulje intraoperativno korištenje SIK.(32,38) Dulje vrijeme intraoperativne srčane ishemije, odnosno vremenski period u kojem je postavljena poprečna aortalna klema, jedan je od prediktora povezanih s nastankom ireverzibilnih postoperativnih promjena na miokardu, odnosno razvoja nekroze miokarda. Mehanizam oštećenja stanica srčanog mišića podrazumijeva ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu, a stupanj ozljede moguće je procijeniti praćenjem porasta srčanih enzima u krvi. Osim infarkta miokarda, ostale potencijalne komplikacije povezane s nastankom ishemijsko-reperfuzijske ozljede uključuju pojavu niske izbačajne frakcije u postoperativnom periodu i razvoj srčanog zatajivanja. Dodatni čimbenici koji mogu pridonijeti razvoju nekroze miokarda su aterosklerotska bolest koronarnih arterija i suboptimalna intraoperativna protekcija miokarda.(44) Također, vremensko trajanje intraoperativnog poprečnog klemanja aorte neovisno je povezano s većim postoperativnim mortalitetom i morbiditetom nakon izolirane kirurške zamjene AZ kod pacijenata s AS-om. Točnije, porast 30-dnevnog mortaliteta zamijećen je kod postavljene klemme na aortu u trajanju duljem od 90 minuta, a povećani rizik krvarenja koje je zahtijevalo revizijski zahvat primijećen je ukoliko je aorta bila klemkana dulje od 120 minuta. Veći rizik za razvoj moždanog udara, duboke infekcije sternuma, produljenog trajanja mehaničke ventilacijske potpore te postoperativno-novonastala potreba za dijalizom, neželjeni su ishodi također povezani uz duljinu trajanja intraoperativnog klemanja aorte.(45)

Usprkos svemu navedenom, Mihaljević i sur. (33), u svojoj studiji objavljuju statistički značajno kraće vrijeme ishemije miokarda i uporabe SIK te niže stope cerebrovaskularnog inzulta i infarkta miokarda nakon operacije minimalno invazivnom tehnikom te je, statistički značajno, veći broj pacijenata nakon operacije otpušten na kućnu njegu. Također je zanimljivo da je u spomenutoj studiji, u istoj toj skupini pacijenata, statistički značajno više njih s EF LK manjom od 40%. Rezultati naše studije pokazali su statistički značajno niže vrijednosti postoperativno mjenog TnT u krvi bolesnika operiranih pristupom kroz GHS unatoč dužem trajanju operacijskog zahvata, implicirajući tako mogućnost adekvatne minuciozne intraoperativne protekcije miokarda.

Dokazani benefiti kirurškog pristupa GHS-om su i kraći postoperativni period hospitalizacije te niža incidencija novonastale FA, (33,34), iako spomenuta niža incidencija novonastale FA nije zamijećena u ovoj studiji. Rezultati studija koje su se bavile novonastalom FA nakon kardiokirurškog zahvata nisu uniformni. Novonastala FA nakon kardiokirurškog operativnog

zahvata povezana je s povećanom vjerojatnošću smrtnog ishoda i postoperativnog morbiditeta te povećanim rizikom za razvoj moždanog udara, iako pri tome treba uzeti u obzir nekoliko činjenica. Naime, populacija pacijenata s novonastalom FA starije je životne dobi te s više predoperativnih komorbiditeta u odnosu na skupinu pacijenata koji su nakon operacije ostali u sinusnom ritmu te u navedenim studijama nije promatrana izolirana zamjena AZ. (41, 42) Studija koja je proučavala pacijente podvrgnute izoliranoj zamjeni AZ nije dokazala povezanost između novonastale postoperativne FA i veće smrtnosti u dugotrajnom praćenju, iako je pojava novonastale FA u navedenoj studiji povezana s većim rizikom za postoperativno-novonastali razvoj zatajivanja bubrega i gastrointestinalnih komplikacija. (48) U prilog opisanim rezultatima govori i studija Swinkels-a i sur. (49) koja u skoro 20-godišnjem praćenju pacijenata nakon kirurške zamjene AZ, kao izoliranog zahvata ili kombiniranog s ugradnjom srčanih prenosnica, nije uspjela dokazati razliku u mortalitetu tijekom dugogodišnjeg praćenja, kao ni razliku u 30-dnevnom mortalitetu između pacijenata koji su razvili novonastalu FA i onih koji su ostali u sinusnom ritmu, ukoliko je kod pacijenata s razvijenom novonastalom FA uspostavljen sinusni ritam prije otpusta iz bolnice.

Zabilježen broj revizijskih zahvata, u ovoj se studiji, nije statistički značajno razlikovao između dviju promatranih skupina pacijenata. Usprkos tome, prema subjektivnoj procjeni autora, skupina pacijenata operiranih pristupom kroz GHS, imala je teže revizijske zahvate gledajući na grupnom nivou. Radi se o ukupno 3 kardiokirurška zahvata u punom smislu riječi, odnosno 2 revizije zbog endokarditisa ugrađene proteze i 1 revizijskom zahvatu ugrađene proteze zbog visokog rezidualnog gradijenta u sklopu kojeg su ugrađene i 2 srčane prenosnice i napravljena mijektomija interventrikularnog septuma te 1 pacijenta koji je konvertiran u PS i gornju laparotomiju zbog krvarenja iz jetre. Uzimajući u obzir navedeno, grupno gledajući, PCS navedene skupine pacijenata ostao je granično statistički značajno veći u usporedbi s grupom pacijenata operiranih PS-om. Razlog navedenom opažanju mogao bi biti potencijalni benefit minimalno invazivnog pristupa u prvom operativnom kardiokirurškom zahvatu, odnosno činjenica da su spomenuti pacijenti pošteđeni PS u prvoj operaciji srca,.

Također, vremenski period od operacije do trenutka telefonskog intervjua je statistički značajno dulji u skupini pacijenata operiranih kroz PS. Uzimajući u obzir činjenicu da niti jedna promatrana skupina pacijenata nije intervjuirana u neposrednom postoperativnom periodu te kako je srednja vrijednost praćenja u obje skupine iznosila dulje od 3 godine, subjektivno je mišljenje autora kako navedena razlika nije mogla značajno utjecati na kvalitetu života promatranih pacijenata, odnosno granično statistički značajno višu vrijednost PCS u skupini pacijenata operiranih kroz GHS.

Jedno od ograničenja ovog istraživanja je znatan gubitak praćenja pacijenata nakon operacije. Dio pacijenata izbačen je iz studije zbog nemogućnosti utvrđivanja 2-mjesečnog preživljenja. Metodom utvrđivanja navedenog uključnog kriterija korištenom u ovom istraživanju, dobar dio uključenih pacijenata su oni koji su češće posjećivali KBC Zagreb, konkretno, pacijenti s više komorbiditeta. Broj i težina komorbiditeta koji bi potencijalno mogli utjecati na postoperativnu kvalitetu života, nisu praćeni u ovoj studiji. Također, dio pacijenata je izbačen iz studije zbog nemogućnosti telefonskog kontaktiranja. Jedno od ograničenja je i znatan broj neevidentiranih vrijednosti praćenih parametara u BIS. Također, nemogućnost adekvatne objektivizacije plućne funkcije, u smislu utvrđivanja težine plućnih bolesti i tlakova u plućnoj vaskulaturi kao važnih prediktora postoperativnog ishoda, i nemogućnost adekvatnog praćenja promjera uzlazne aorte u njenim segmentima, kao parametar koji bi dao dodatne informacije o važnosti utvrđene statistički značajne razlike u broj BAZ između promatranih skupina pacijenata, važna su ograničenja ovog istraživanja.

## **7. Zaključak**

Kirurška zamjena AZ konvencionalnim pristupom kroz PS opće je prihvaćeni standard kirurškog liječenja prirođenih i stečenih grešaka AZ. Usprkos navedenom, sve je veći broj studija s rezultatima koji prikazuju minimalno invazivne kirurške pristupe liječenju grešaka AZ u najmanju ruku jednakovrijednim, ako ne i superiornim konvencionalnim metodama. U ovom se radu populacija pacijenata operiranih kroz pristup GHS-om statistički značajno razlikovala u vrijednostima predoperativnih i operativnih prediktora povezanih s lošijim postoperativnim ishodima u usporedbi sa skupinom pacijenata operiranih konvencionalnim pristupom. Usprkos navedenom, pacijenti operirani minimalno invazivnim pristupom imali su značajno niže izmjerene postoperativne vrijednosti TnT dokazujući tako mogućnost kvalitetne intraoperativne protekcije miokarda, dok u ostalim praćenim postoperativnim ishodima nisu zamijećene značajne razlike. Promatrane skupine nisu se razlikovale u težini predoperativne kliničke slike, bez obzira na mlađu životnu dob pacijenata operiranih pristupom kroz GHS.

Nakon grupne analize, srednje vrijednosti PCS bile su granično statistički značajno veće u skupini operiranoj pristupom kroz GHS. Još optimističnije rezultate dala je pojedinačna analiza vrijednosti PCS koja je pokazala značajno više pacijenata s iznadprosječnim vrijednostima navedenog parametra u skupini operiranoj kroz GHS implicirajući tako veću kvalitetu života u domenama fizičkog funkcioniranja pacijenata operiranih minimalno invazivnom tehnikom. Uzimajući u obzir sve navedeno, i imajući na umu brojna navedena ograničenja ovog istraživanja, moguće je zaključiti kako je početna hipoteza o superiornosti minimalno invazivne tehnike kirurške zamjene AZ, po pitanju postoperativne kvalitete života, potvrđena.

## **Zahvala**

Zahvaljujem se mentoru, prof.dr.sc. Hrvoju Gašparoviću, na podršci i kvalitetnim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Hvala mojoj obitelji na beskrajnom razumijevanju i podršci tijekom studija. Hvala vam svima što ste uvijek tu za mene.

Zahvalio bih se svojoj djevojci i svim svojim prijateljima na strpljenju, savjetima i bezrezervnoj pomoći u svakom trenutku.



## Literatura

1. Jarrett CM, Edwards S, Gillinov MA, Mihaljevic T. Pathophysiology of Aortic Valve disease. U: Cohn LH, urednik. Cardiac Surgery in the Adult. 4.izdanje. McGraw Hill Professional; 2012. str. 665–77.
2. Shah RV, Fifer MA. Heart Failure. U: Lilly LS, urednik. Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty. 4.izdanje. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. str. 225–51.
3. Naik H, Sabatine MS, Lilly LS. Ischemic Heart Disease. U: Lilly LS, urednik. Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty. 4.izdanje. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. str. 141–67.
4. Savage EB, Farivar RS. Cardiac Surgical Physiology. U: Cohn LH, urednik. Cardiac Surgery in the Adult. 4.izdanje. McGraw Hill Professional; 2012. str. 43–67.
5. Canty, John M. J, Duncker DJ. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. U: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, urednici. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 10. izdanje. 2014. str. 1029–55.
6. Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease. U: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, urednici. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 10. izdanje. Elsevier Health Sciences; 2014. str. 1446–514.
7. Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1920–9.
8. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current Management of Calcific Aortic Stenosis. Circ Res. 2013 Jul 5;113(2):223–37.
9. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, i sur. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(6):619–25.
10. Martin N, Lilly LS. The Cardiac Cycle: Mechanisms of Heart Sounds and Murmurs. U: Lilly LS, urednik. Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty. 4. izdanje. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. str. 29–45.
11. Edwards MM, O'Gara PT, Lilly LS. Valvular heart disease. U: Lilly LS, urednik. Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty. 4. izdanje. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. str. 197–224.
12. Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Michelena HI. Echocardiography in Cardiac Surgery. U: Cohn LH, urednik. Cardiac Surgery in the Adult. 4. izdanje. McGraw Hill Professional; 2012. str. 253–82.
13. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):142–7.
14. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, i sur. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Prim. 2016 Mar 3;2:16006.
15. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert J-C, i sur. Risk

stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*. 2010;96(17):1364–71.

16. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, i sur. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290–5.
17. Nadir MA, Wei L, Elder DHJ, Libianto R, Lim TK, Pauriah M, i sur. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):570–6.
18. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, i sur. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J*. 2004;147(4).
19. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Maalouf J, Tribouilloy C, Mahoney DW, Tajik AJ, i sur. Quantitative Echocardiographic Determinants of Clinical Outcome in Asymptomatic Patients With Aortic Regurgitation. A Prospective Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(1):1–11.
20. Ruff CT, O’Gara PT. Preoperative Evaluation for Cardiac Surgery. U: Cohn LH, urednik. *Cardiac Surgery in the Adult*. 4. izdanje. McGraw Hill Professional; 2012. str. 213–22.
21. Thourani VH, Chowdhury R, Gunter RL, Kilgo PD, Chen EP, Puskas JD, i sur. The impact of specific preoperative organ dysfunction in patients undergoing aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(3):838–45.
22. Vassileva CM, Telila T, Markwell S, Hazelrigg S. Magnitude of negative impact of preoperative heart failure on mortality during aortic valve replacement in the medicare population. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(5):1503–10.
23. Piérard S, De Meester C, Seldrum S, Pasquet A, Gerber B, Vancraeynest D, i sur. Impact of preoperative symptoms on postoperative survival in severe aortic stenosis: Implications for the timing of surgery. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(3):803–9.
24. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O’Gara PT, i sur. Aortic Valve and Ascending Aorta Guidelines for Management and Quality Measures. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):S1–66.
25. Yanagawa B, Christakis GT. Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: Stented Pericardial and Porcine Valves. U: Cohn LH, urednik. *Cardiac Surgery in the Adult*. 4. izdanje. McGraw Hill Professional; 2012. str. 695–721.
26. Repossini A, Fischlein T, Santarpino G, Schäfer C, Claus B, Passaretti B, i sur. Pericardial Stentless Valve for Aortic Valve Replacement: Long-Term Results. *Ann Thorac Surg*. 2016 Dec;102(6):1956–65.
27. Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Heinze G, Dushe S, Konertz W. Hemodynamic behavior of stentless aortic valves in long term follow-up. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Dec 20;9(1):197.
28. Böning A, Niemann B, Ennker I, Richter M, Roth P, Ennker J. Are Aortic Valve Reoperations after Primary Replacement with Stentless Heart Valve Prostheses More Demanding than after Stented Biological Prostheses? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62(6):475–81.

29. Stelzer P, Varghese R. Stentless Aortic Valve Replacement: Autograft/Homograft. U: Cohn LH, urednik. Cardiac Surgery in the Adult. 4. izdanje. McGraw Hill Professional; 2012. str. 723–40.
30. Shekar PS, Cohn LH. Minimally Invasive Aortic Valve Surgery. U: Cohn LH, urednik. Cardiac Surgery in the Adult. 4. izdanje. McGraw Hill Professional; 2012. str. 775–82.
31. Maruish ME, urednik. General Strategies for Interpreting the SF-12v2 Profile. U: User's manual for the SF-12v2 Health Survey. 3. izdanje Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2012. str. 69–78.
32. Attia RQ, Hickey GL, Grant SW, Bridgewater B, Roxburgh JC, Kumar P, i sur. Minimally Invasive Versus Conventional Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Study From the UK National Data. *Innovations (Phila)*. 2016 Jan 26;11(1):15–23.
33. Mihaljevic T, Cohn LH, Unic D, Aranki SF, Couper GS, Byrne JG. One Thousand Minimally Invasive Valve Operations: Early and Late Results. *Ann Surg*. 2004 Sep;240(3):529–34.
34. Neely RC, Boskovski MT, Gosev I, Kaneko T, McGurk S, Leacche M, i sur. Minimally invasive aortic valve replacement versus aortic valve replacement through full sternotomy: the Brigham and Women's Hospital experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(1):38–48.
35. Cosgrove DM, Sabik JF, Navia JL. Minimally invasive valve operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(6):1535–9.
36. Gosev I, Kaneko T, McGurk S, McClure SR, Maloney A, Cohn LH. A 16-Year Experience in Minimally Invasive Aortic Valve Replacement. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg*. 2014;9(2):104–10.
37. Johnston DR, Roselli EE. Minimally invasive aortic valve surgery: Cleveland Clinic experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015 Mar 25;4(2):140–7.
38. Gilmanov D, Bevilacqua S, Murzi M, Cerillo AG, Gasbarri T, Kallushi E, i sur. Minimally invasive and conventional aortic valve replacement: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):837–43.
39. Semsroth S, Matteucci Gothe R, Raith YR, de Brabandere K, Hanspeter E, Kilo J, i sur. Comparison of Two Minimally Invasive Techniques and Median Sternotomy in Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2017 Apr 17;
40. Semsroth S, Matteucci-Gothe R, Heinz A, Dal Capello T, Kilo J, Müller L, i sur. Comparison of Anterolateral Minithoracotomy Versus Partial Upper Hemisternotomy in Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2015 Sep;100(3):868–73.
41. Girdauskas E, Disha K, Rouman M, Espinoza A, Borger MA, Kuntze T. Aortic events after isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve root phenotype: Echocardiographic follow-up study. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2015;48(4):e71–6.
42. Girdauskas E, Rouman M, Disha K, Dubslaff G, Fey B, Misfeld M, i sur. The fate of mild-to-moderate proximal aortic dilatation after isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis: A magnetic resonance imaging follow-up study. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2016;49(4):e80–7.
43. Wang Y, Wu B, Li J, Dong L, Wang C, Shu X. Impact of Aortic Insufficiency on

Ascending Aortic Dilatation and Adverse Aortic Events After Isolated Aortic Valve Replacement in Patients With a Bicuspid Aortic Valve. *Ann Thorac Surg*. 2016 May;101(5):1707–14.

44. Mentzer RMJ, Gottlieb RA, Przyklenk K, Jahania MS. Myocardial Protection. U: Cohn LH, urednik. *Cardiac Surgery in the Adult*. 4. izdanje. McGraw Hill Professional; 2012. str. 355–79.
45. Iino K, Miyata H, Motomura N, Watanabe G, Tomita S, Takemura H, i sur. Prolonged Cross-Clamping During Aortic Valve Replacement Is an Independent Predictor of Postoperative Morbidity and Mortality: Analysis of the Japan Cardiovascular Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):602–9.
46. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Brown M, Rich JB, i sur. Postoperative Atrial Fibrillation Significantly Increases Mortality, Hospital Readmission, and Hospital Costs. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(2):527–33.
47. Filardo G, Hamilton C, Hamman B, Hebeler Jr RF, Adams J, Grayburn P. New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation and Long-Term Survival After Aortic Valve Replacement Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):474–479.
48. Saxena A, Shi WY, Bappayya S, Dinh DT, Smith JA, Reid CM, i sur. Postoperative atrial fibrillation after isolated aortic valve replacement: A cause for concern? *Ann Thorac Surg*. 2013;95(1):133–40.
49. Swinkels BM, de Mol BA, Kelder JC, Vermeulen FE, ten Berg JM. New-onset postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement: Effect on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 May 31;

## **Popis tablica**

Tablica 1. Predoperativni prediktori.....	23
Tablica 2. Operativni prediktori.....	25
Tablica 3. Postoperativni ishodi.....	25
Tablica 4. Parametri praćenja pacijenata .....	26
Tablica 5. PCS i MCS – analiza po grupama .....	26
Tablica 6. PCS - Analiza pojedinačnih rezultata .....	26

## Životopis

### OSOBNJE INFORMACIJE

Filip Štembal

📍 Zagorska 57, 10000 Zagreb (Hrvatska)

✉ stembal.filip@gmail.com

### RADNO ISKUSTVO

Ak. godina 2016./17.

#### Demonstrator

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

- Katedra za kirurgiju
- Katedra za internu medicinu
- Katedra za patofiziologiju

srpanj 2016.–rujan 2016.

#### Gostovanje (Praksa)

Specijalna bolnica za kardio-vaskularnu kirurgiju i kardiologiju Magdalena, Krapinske Toplice

- Gost na studentskoj praksi u trajanju od dva mjeseca

Ak. godina 2015./16.

#### Demonstrator

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

- Katedra za internu medicinu
- Katedra za patofiziologiju

srpanj 2015.–kolovoz 2015.

#### Gostovanje (Praksa)

Specijalna bolnica za kardio-vaskularnu kirurgiju i kardiologiju Magdalena, Krapinske Toplice

- Gost na studentskoj praksi u trajanju mjesec dana

Ak. godina 2014./15.

#### Demonstrator

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

- Katedra za patofiziologiju

Ak. godina 2013./14.

#### Demonstrator

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

- Katedra za anatomiju i kliničku anatomiju

Ak. godina 2012./13.

#### Demonstrator

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

- Katedra za anatomiju i kliničku anatomiju

### OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2011. - danas

#### Doktor medicine

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2007. – 2011. **Maturant gimnazije**  
 Gimnazija Lucijana Vranjanina, Zagreb (Hrvatska)  
 Prirodoslovno - matematičko usmjerenje

## OSOBNJE VJEŠTINE

Materinski jezik hrvatski

Ostali jezici	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	C1	C1	C1	C1	C1
njemački	A1	A1	A1	A1	A1
talijanski	A1	A1	A1	A1	A1

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik - B1 i B2: Samostalni korisnik - C1 i C2: Iskusan korisnik  
Zajednički europski referentni okvir za jezike

## DODATNE INFORMACIJE

- Priznanja i nagrade**
- Dobitnik Dekanove nagrade za postignut uspjeh u ak. godini 2014./15.
  - Dobitnik stipendije Grada Zagreba za ak. godinu 2015./16. i ak. godinu 2016./17.
  - Dobitnik stipendije Sveučilišta u Zagrebu za ak. godinu 2014./15. u kategoriji za izvrsnost

- Ostale vještine**
- Kao član Hrvatske kadetske rukometne reprezentacije osvajač:
- 3. mjesto na Europskom olimpijskom festivalu mladih, Tampere (Finska), 2009. godina
  - 1. mjesto na Europskom rukometnom prvenstvu, Podgorica (Crna Gora), 2010. godina